

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE — N° 87

*Travail du Laboratoire de Chimie organique et de Toxicologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
CHIMIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE
DE
L'ORTHO - AMINO - PHÉNYLDISULFINE
SPÉCIALISÉE COMME ANTISYPHILITIQUE SOUS LE NOM D'INTRAMINE

THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 12 Juillet 1921

PAR

JOSEPH BONNET

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

JUGE AU TRIBUNAL DE COMMERCE DE LYON

Né le 11 Juin 1872, à Lyon



LYON
ANCIENS ÉTABLISSEMENTS LEGENDRE
14, rue Bellecordière, 14

1921

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE — N° 87

*Travail du Laboratoire de Chimie organique et de Toxicologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
CHIMIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE
DE
L'ORTHO - AMINO - PHÉNYLDISULFINE
SPÉCIALISÉE COMME ANTISYPHILITIQUE SOUS LE NOM D'INTRAMINE

THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 12 Juillet 1921

PAR

JOSEPH BONNET

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

JUGE AU TRIBUNAL DE COMMERCE DE LYON

Né le 11 Juin 1872, à Lyon



LYON
ANCIENS ETABLISSEMENTS LEGENDRE
14, rue Bellecordière, 14 .

1921

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

DOYEN HONORAIRE MM. HUGOUNENQ.
DOYEN J. LEPINE.
ASSESEUR ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM TEISSIER.
Cliniques chirurgicales.....	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD.
Clinique ophtalmologique.....	TIXIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	BÉRARD.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	X...
Clinique des maladies des enfants	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires.....	WEILL.
Clinique chirurgicale des maladies des enfants..	POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.	LANNOIS.
Chimie biologique.....	ROCHET.
Chimie organique et Toxicologie.....	NOVÉ-JOSSERAND.
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ.
Anatomie.....	MOREL.
Anatomie générale et Histologie.....	MOREAU.
Physiologie.....	GUIART.
Pathologie interne.....	LATARJET.
Pathologie et Thérapeutiques générales	POLICARD.
Anatomie pathologique.....	DOYON.
Médecine opératoire.....	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée.....	MOURIQUAND.
Médecine légale.....	PAVIOT.
Hygiène.....	VILLARD.
Thérapeutique.....	ARLOING (F.)
Pharmacologie.....	ETIENNE MARTIN.
	COURMONT (P.).
	PIC
	FLORENCE (A.).

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale.....	BARRAL.
— — Accouchements	COMMANDEUR.
— — Urologie.....	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.....	PATEL.
Botanique.....	BRETIN.
Embryologie	HOVELACQUE.
Stomatologie.....	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	GARIN.	DUROUX.	CORDIER.
BRETIN.	SAVY.	HOVELACQUE.	ROUBIER.
LERICHE.	FROMENT.	TRILLAT.	FAVRE.
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT.	MURARD.
TAVERNIER.	PIÉRY.	FLORENCE (G.).	BONNET.
CADE.	COTTE.	ROCHAIX.	GRAVIER, chargé des fonctions

M. BAYLE, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOREL, Président ; MOURIQUAND, Assesseur ;
MM. BRETIN et FLORENCE G., Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE ET TOXICOLOGIE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON.

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Que ce Maître éminent veuille bien nous permettre de lui présenter, ici, l'expression de notre profonde reconnaissance pour le témoignage de sollicitude qu'il a bien voulu nous accorder, en nous ouvrant avec tant de bienveillance son Laboratoire, nous prodiguant ses conseils et nous faisant profiter de son expérience. Nous le prions de croire à notre plus sincère gratitude et lui adressons l'hommage de nos sentiments respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES

MÉDECIN DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

BRETIN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

G. FLORENCE

*Que nous remercions sincèrement d'avoir
bien voulu accepter de faire partie du jury
de notre thèse.*

INTRODUCTION

« Comme le dit Anatole France, le
« doute, c'est la paix, la douceur, la
« source de tout bien. La vérité de
« l'aphorisme du célèbre ironiste
« français est surtout grande en médecine.
« Mais la foi en notre art est
« cependant justifiée et, en tout cas,
« nécessaire ».

(HENIRJEAN. — *Pharmacodynamie*.
Préface de l'Auteur).

L'attention de M. le Professeur Morel ayant été attirée par une indication bibliographique, parue dans le *Journal de pharmacie et de chimie* (1), sur la publicité (2) faite en Angleterre et même en France

(1) *Journal de Ph. et Ch.*, 7^e série, to XIV, 1916, 2^e partie, page 142.

(2) Pour fixer le lecteur sur l'importance de cette publicité, nous nous bornerons à mentionner un compte rendu paru dans la revue des produits chimiques du 13 janvier 1919 d'une conférence de R. R. Bennett, à l'exposition des produits scientifiques britanniques, sur les progrès de l'industrie des produits pharmaceutiques, d'après *J. Soc. Chem. Industr.*, 1918, 16, 3187 : « La synthèse du di-ortho-amino-thiobenzène ou Intramine a marqué un progrès dans le traitement de la syphilis. On emploie ce composé conjointement avec de l'iode et du mercure colloïdal ».

autour d'une substance chimique, qui aurait été proposée comme agent thérapeutique en raison de ses propriétés prétendues antisypilitiques, il voulut avoir une connaissance plus approfondie des arguments théoriques et expérimentaux sur lesquels reposait cette proposition.

Il se procura et traduisit le texte original de l'article de J.E.R. Mac. Donagh F.R.C.S. paru dans *The Lancet*, en 1916, que l'on trouvera reproduit plus loin. Cette lecture l'ayant, pour le moins, surpris par l'imprévu des affirmations, il désira, pour se rendre compte par lui-même du bien fondé de celles-ci, préparer lui-même le produit que décrivait l'auteur de cet article. Il lui fut aisé de trouver des indications au sujet de cette préparation dans les articles de A.W. Hofmann des *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* de 1879-1880 et 1894 et il réussit à obtenir dans un état de pureté suffisant l'ortho-aminò-phényldisulfine.

Il nous proposa de l'aider dans l'étude de ce produit, d'en comparer les propriétés avec celles de l'intramine préparée par les « British drug Houses » et de discuter les différentes théories pharmacodynamiques du chirurgien anglais, qui semble s'être fait le lanceur de cette spécialité ainsi que de diverses autres : collosol-iode et de collosol-manganèse.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant notre collaboration, et nous l'assurons de notre sincère reconnaissance pour les conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

Nous publierons d'abord la traduction des mémoires principaux de Mac Donagh et le texte des prospectus français, des maisons qui essayent d'introduire en France ces prétendus agents thérapeutiques, afin que le lecteur puisse se rendre compte par lui-même de la valeur des arguments, qui y sont présentés. Cette publication suffirait à nous dispenser de tout commentaire.

Cependant, dans un second chapitre, nous montrerons combien quelques-unes des affirmations de Mac Donagh sont en opposition avec les principes les mieux établis de la pharmacodynamie.

Nous décrirons le mode de préparation suivi au laboratoire du professeur Morel pour la préparation de l'ortho-amino-phényldisulfine, puis les propriétés constatées par Hofmann père et fils, et celles que nous avons contrôlées avec le produit préparé par M. le Professeur Morel.

Nous ferons connaître les résultats des expériences que nous avons faites en injectant ces produits à des lapins. Enfin nous ferons part des résultats des essais que M. le Professeur agrégé Favre, Médecin des hôpitaux de Lyon et M. le Docteur Gaté, Chef de clinique dermatologique à la Faculté de Lyon, ont bien voulu effectuer dans le service de M. le Professeur Nicolas, pour nous documenter sur l'activité d'un échantillon d'ortho-amino-phényldisulfine préparé et analysé au laboratoire de chimie organique et de toxicologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.

Nous serons heureux si notre travail peut contri-

buer à éclairer les syphiligraphes sur la valeur d'un agent, dont l'annonce les a certainement étonnés.

Il semble qu'ils manquent à l'heure actuelle de documents pour se prononcer sur la valeur de ce produit. Dans le tome XIX du traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée, publié sous la direction de Sergent, Ribardeau-Dumas et Babonneix (Maloine et fils, éditeurs à Paris, 1921) consacré aux généralités sur la syphilis, nous lisons dans le paragraphe, consacré à la thérapeutique de la syphilis, écrit par M. Clément Simon, page 105.

G. Intramine

Mac Donagh, à la suite d'intéressantes recherches thérapeutiques, applique au traitement de la syphilis un dérivé soufré de la série benzénique : le di-ortho-amino-thiobenzène, désigné commercialement sous le nom d'intramine.

« Il n'est pas possible encore de se prononcer définitivement sur la valeur de ces préparations qui, en Angleterre même, ont été vivement attaquées » (Hudels).

CHAPITRE PREMIER

Exposé des arguments sur lesquels repose la proposition de l'intramine comme antisypilitique

I

Article de Mac DONAGH, dans *The Lancet*
du 19 Janvier 1916

« *Examen raisonné de la chimiothérapie de la*
« *sypilis, et description de quelques nouveaux*
« *médicaments préparés en conformité avec les*
« *connaissances acquises par ce procédé* », par
« *J.-R. Mac Donagh, F.R.C.S. Eng: chirurg. London*
« *Loch Hospital, The Lancet, Vol. CXC, N° 4822,*
« *du 19 Janvier 1916.*

« La découverte de quelques nouveaux remèdes
« antisypilitiques n'étant que l'un des maillons de

« la chaîne de mes recherches sur la syphilis, il est
« nécessaire avant tout d'exposer comment chacun
« de ces maillons a servi à former cette chaîne.

« Quand j'eus montré que le spirochète pallida
« n'est pas la seule cause de la syphilis, mais seu-
« lement la phase adulte mâle d'un protozoon que
« j'ai nommé le « leucocytozoon syphilidis », il
« était nécessaire de le confirmer, et je l'ai fait en
« étudiant la chimie de l'organisme, recherches
« dans lesquelles j'ai été aidé avec compétence par
« R.L. Mackenzie Wallis. Comme ces investigations
« chimiques ont ouvert de nouvelles voies, qui
« devaient finalement conduire à la solution du
« *modus operandi* de la réaction de Wassermann,
« il est utile d'en mentionner les points saillants.

« J'ai trouvé que les phases du leucocytozoon
« syphilidis étaient constituées surtout par une
« lipoïde-globuline plus résistante que les lipoïdes-
« globulines des cellules de l'hôte aux réactifs ;
« c'est-à-dire plus que le protoplasma des cellules
« et des noyaux.

« De plus, son pouvoir réducteur était plus grand,
« parce qu'elle contient dans sa molécule un acide
« gras incomplètement saturé.

« Plus tard j'ai constaté que la lipoïde-globuline
« des sérums syphilitiques possédait certaines pro-
« priétés physiques et chimiques analogues à celles
« de l'organisme et qu'elle provenait dans celui-là
« des lymphocytes et de leurs dérivés, les cellules du
« plasma, dont le protoplasma était aussi d'une
« nature semblable. L'échelon suivant fut la décou-

« verte que la « réagine », c'est-à-dire la substance
« réactionnelle dans le sérum syphilitique, laquelle
« est la cause de la réaction de Wassermann posi-
« tive, était la lipoïde-globuline du sérum.

« Le complément montra que ce sont les systèmes
« phosphatés et bicarbonatés qui règlent la concen-
« tration de l'ion hydrogène de la partie fluide du
« sérum et que le rôle du système oxydase-réductase
« est attribué aux molécules de lipoïde-globuline qui
« règlent la concentration des particules solides du
« sérum et les rend capables de rester en solution, et
« le complément prouva être un catalyseur ou en
« d'autres termes l'excitateur ou accélérateur de la
« liaison entre les molécules de « réagine » et « d'an-
« tigène », liaison qui est uniquement une absorp-
« tion physique.

« La partie active de l'antigène se montra être
« celle qui est azotée, qui se présente ordinairement
« sous une forme de radical amino (NH^2). Si les
« groupes amino étaient remplacés par des groupes
« imino-méthylène par action de la formaldéhyde
« suivant la formule :



« l'action antigénique était augmentée, ce qui était
« dû à ce que les molécules imino-méthylène étaient
« plus grandes que celles amino. Des preuves abon-
« dantes furent obtenues pour montrer que les
« molécules colloïdales de lipoïde-globuline des
« sérums syphilitiques ont non seulement de plus
« grandes capacités absorptives que leurs homolo-

« gues des sérums normaux, mais qu'ils ont des
« molécules bien plus grandes.

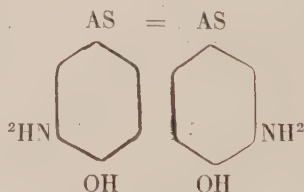
« D'après cela, il devenait clair que la réaction de
« Wassermann était une réaction physique, dépen-
« dant de certaines propriétés physiques que les
« sérums syphilitiques possédaient naturellement,
« mais qu'on pouvait faire aisément posséder au
« sérum ordinaire et que ce n'était en aucun cas une
« réaction spécifique. On voit donc que les points
« principaux qui se trouvent maintenant mis en
« évidence sont :

« a) L'importance des groupes amino (NH^2)
« puisque c'est de la présence de ces groupes que
« dépend surtout l'absorption ;

« b) L'importance de la taille des molécules de la
« lipoïdeprotéine colloïdale ;

« c) L'importance des phénomènes physiques de
« l'adsorption. C'est sur les données que je viens d'in-
« diquer que repose la solution du *modus operandi*
« de la chimiothérapie de la syphilis ; mais avant
« d'en faire l'examen raisonné il faut étudier rapi-
« dement la chimie du salvarsan et du néo-salvarsan,
« et aussi se référer aux vues d'Erlich quant au
« mode d'action de ces médicaments.

« *Salvarsan* est le nom commercial donné au
« dioxo-diamino-arsénobenzol ; sa formule est la
« suivante :



« Il contient deux groupements oxhydrides (OH) ;
 « deux groupements amino (NH²) et deux atomes
 « d'arsenic fixés sur des noyaux benzéniques séparés,
 « qui sont joints ensemble par l'intermédiaire des
 « deux atomes d'arsenic.

« Ce corps possède plusieurs propriétés intéressantes :

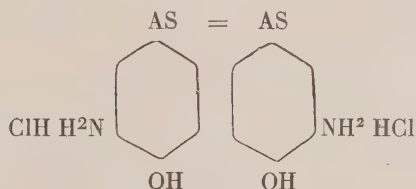
« 1° L'arsenic y est, en même temps, métallique
 « et non métallique dans ses propriétés. Il y est
 « trivalent, mais on sait qu'il peut devenir pentavalent ;

« 2° Le groupe amino (NH²) est de nature basique ;

« 3° L'hydrogène dans le groupement hydroxyle
 « (OH) est de nature acide.

« Nous avons donc en lui un corps qui est amphotère, c'est-à-dire à la fois acide et basique ; et, il
 « contient en outre, un élément qui est à la fois
 « métallique et non métallique et de valence
 « variable.

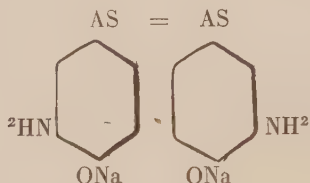
« Ce corps est insoluble dans l'eau et à cause de
 « cela on a préparé son chlorhydrate :



« Le chlorhydrate se dissout modérément dans
 « l'eau, mais sa solution est fortement acide ; pour
 « cela elle ne convient pas très bien pour l'adminis-

« tration intraveineuse. On peut cependant en faire
 « l'injection intraveineuse, et, il est plus actif que
 « la solution basique que l'on en prépare, mais il est
 « en même temps plus toxique.

« Du chlorhydrate, on prépare le sel de sodium
 « en ajoutant de la soude caustique à la solution
 « acide, et cela le rend plus soluble dans l'eau. C'est
 « pourquoi ce médicament est généralement admi-
 « nistré sous cette forme ; la formule du sel de
 « sodium est la suivante :



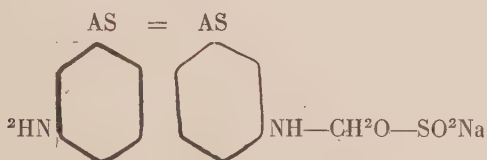
« Les deux groupements hydroxyles ont été rem-
 « placés par deux groupements ONa ; les deux
 « hydroxyles étaient acides, les deux ONa sont
 « basiques, de même que les groupes amino, de
 « sorte qu'en totalité le composé injecté est basique.
 « De cela, il peut résulter la réaction avec les phases
 « du leucocytozoon syphilidis puisque quelques-
 « unes sont plus basophiles que d'autres et vice
 « versa ; et, le caractère amphostère du salvarsan
 « joue un rôle dans l'action que le médicament
 « exerce sur l'organisme syphilitique.

« Des recherches ont montré, plus tard, que la
 « réaction chimique joue effectivement un rôle,
 « mais il n'y a pas lieu de l'étudier complètement
 « ici. En fait, il n'est pas nécessaire d'avoir les

« groupes hydroxyles dans la molécule du salvarsan ; ils n'y sont probablement que pour faciliter le moyen de rendre ce composé soluble.

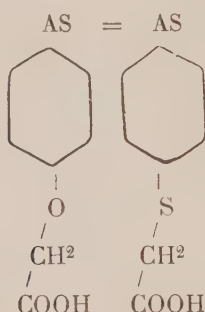
« Pour rendre le composé largement soluble, il faut sacrifier un ou plusieurs des groupes amino, et, n'importe quelle atteinte portée à un groupe amino diminue aussitôt l'action thérapeutique du médicament. C'est pourquoi le néosalvarsan n'est pas aussi actif que le salvarsan.

« Néosalvarsan est le nom commercial du dioxydi-amino-arsénobenzène-méthane-sulfonate de sodium et sa formule est la suivante :



« Le travail d'Ehrlich est basé sur le principe qu'il y a dans le protoplasma du parasite certains groupes chimiques qui sont capables de se combiner avec certains groupements chimiques du médicament injecté. On nomme cette affinité chémocepteur ». Quant aux composés arsenicaux, Ehrlich fut d'abord d'avis que les seuls récepteurs entre les groupes chimiques du protoplasma du parasite et les médicaments employés étaient les récepteurs arsenic ; mais, il a été montré qu'il existait aussi d'autres récepteurs, par la remarque que l'action de l'arsénophénylglycine n'était pas affectée quand on avait, au préalable, agi sur les parasites avec un arsenic dérivé de l'acide phényl-

« oxyacétique et du thio — composé correspondant,
 « arseno dérivé de l'acide phényloxy — et de l'acide
 « phénylthioacétique.



« De cela, on pouvait conclure que les récepteurs
 « acidiacétiques » existaient également.

« Comme on savait qu'il existait des récepteurs
 « acides gras » dans le protoplasma des parasites,
 « il était logique de supposer qu'on y trouverait
 « aussi des récepteurs « amino ». En travaillant sur
 « cette hypothèse, Ehrlich a découvert le salvarsan.

« D'après lui, le salvarsan agit au moyen de ses
 « récepteurs arsenicaux et de ses récepteurs « ortho-
 « amino-phénol ».

« Quand on eut découvert qu'une certaine drogue
 « a une action mortelle sur une sorte de parasite et
 « pas sur une autre, quoique dans les deux cas une
 « combinaison eut lieu entre la drogue et le corps
 « des parasites, on vit la nécessité de continuer à
 « étudier l'action du salvarsan.

« En conséquence, il fut établi que le salvarsan
 « agit de la façon suivante :

« L'arsenic était considéré comme étant le groupe

« toxophore ; le noyau benzénique le transporteur,
« et l'amino comme le groupe haptophore.

« En résumant les opinions d'Ehrlich sur le mode
« d'action du salvarsan, tout ce qu'on peut réelle-
« ment dire, c'est qu'une union a lieu entre la
« drogue et le parasite, avec action destructive sur
« ce dernier.

« De quelle nature est cette union, et pourquoi la
« mort du parasite doit-elle en résulter, c'est ce qui
« n'est pas expliqué.

« D'après les déclarations d'Ehrlich, chacun
« croyait que le seul principe actif du salvarsan
« était l'arsenic. Un peu d'investigation m'a bientôt
« montré que l'action de l'arsenic était catalytique,
« c'est-à-dire qu'elle accélérât une action spontanée
« qui eut été plus lente sans son aide.

« Comme le mercure agit sans doute de la même
« façon, il est nécessaire de découvrir pourquoi
« l'arsenic du salvarsan était plus actif que le mer-
« cure, puisque dans les circonstances ordinaires ce
« dernier est un anti-syphilitique plus puissant.

« Il existe un rapport entre l'intensité d'action
« d'un catalyseur et le degré de l'état colloïdal dans
« lequel est le catalyseur.

« Dans le salvarsan l'arsenic est dans un état col-
« loïdal et, par conséquent, son action devrait néces-
« sairement être plus grande que celle de n'importe
« quel composé mercuriel que nous employons
« habituellement. La preuve en est dans la compa-
« raison de l'action des divers composés du manga-
« nèse sur les oxydases des plantes. Le manganèse

« formé, par exemple, n'a rien de comparable à la
« puissante action accélératrice sur les oxydases des
« plantes que possède le manganèse colloïdal.

« On verra maintenant que l'action de l'arsenic
« est quelque peu analogue à celle du complément
« dans la réaction de Wassermann, tandis que le
« double anneau benzénique avec ses groupes
« amino est analogue à la réagine ou à l'antigène.

« La réaction entre la réagine et l'antigène est une
« réaction d'adsorption qui est accélérée par le
« complément catalyseur. La réaction entre les
« parasites syphilitiques, les molécules de lipoïde-
« globuline du sérum et les groupes amino du sal-
« varsan, est aussi une réaction d'adsorption accé-
« lérée par le complément présent, permettant à
« l'arsenic d'exercer son action en accroissant la
« quantité d'oxygène actif. Non seulement l'absorp-
« tion a lieu entre le salvarsan et les phases de
« leucocytozoön syphilidis, mais aussi entre la dro-
« gue et les molécules de la lipoïde-globuline colloï-
« dale, tant du sérum que des cellules du plasma.

« En conséquence, la déclaration d'Ehrlich, que le
« médicament est parasito-tropique seulement, et
« non pas organo-tropique, n'est pas exacte.

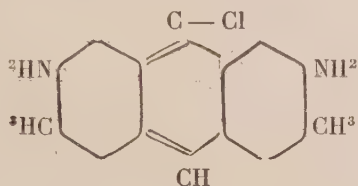
« En effet, pour qu'une drogue soit parasito-
« tropique, il faut qu'elle soit organo-tropique.

« Dans le travail d'Ehrlich il me semble que deux
« points exigent un examen très attentif.

« L'un est que les parasites qui ont été rendus
« attachables à l'arsenic sont aussi attachables à la
« pyronine.

« L'autre est que bien que le salvarsan puisse être
« lié à un parasite, il ne se montre pas nécessaire-
« ment mortel pour ce parasite.

« S'il y a une relation entre l'immunité arsenicale
« et l'immunité à la pyronine, ce ne peut être à
« l'égard de l'arsenic que les parasites ont de l'immu-
« nité. Si l'on étudie la formule de la pyronine :



« on remarque qu'il y a deux groupements amino.
« De même , il y a deux groupements amino dans
« le salvarsan et suivant ce qui a déjà été dit, il
« semblerait que c'est grâce à ces amino que le
« médicament s'attache aux parasites syphilitiques,
« aux cellules du plasma et aux molécules de lipoïde-
« globuline d'un sérum syphilitique (à noter que les
« groupements amino chez le salvarsan et la pyro-
« nite sont en position ortho).

« Le fait que le salvarsan peut être attaché aux
« parasites et cependant ne pas leur être fatal, est
« une observation qui a une grande signification
« latente.

« A l'époque où je travaillais à l'examen raisonné
« de la réaction de Wassermann, je pensais que,
« pour que l'absorption puisse avoir lieu entre deux
« molécules possédant toutes deux des groupements
« amino, il était nécessaire qu'elles eussent des

« configurations moléculaires stéréo-chimiques ana-
« logues.

« Il fut bientôt démontré que cette idée était
« fausse quand la fixation eut lieu d'un antigène non
« spécifique et d'un antigène, dont les groupes
« amino avaient été convertis en groupes imino-
« méthylène par de la formaldéhyde, sur la lipoïde-
« globuline d'un sérum syphilitique.

« Comme résultat d'expériences ultérieures, j'ai
« démontré que la réaction de fixation de complé-
« ment qu'on applique à la syphilis, en opposition
« avec les véritables réactions de complément bac-
« tériologique, ne dépendait pas des molécules
« ayant des configurations moléculaires stéréo-chi-
« miques analogues, mais seulement de leur nombre
« et de leur taille.

« L'application de cette idée à l'action du salvarsan
« confirme les points que je viens de mentionner.
« La fixation du salvarsan aux parasites syphili-
« tiques ne peut absolument pas être due à une
« configuration moléculaire stéréo-chimique ana-
« logue, quand ce ne serait que pour la raison que
« le salvarsan est un corps optiquement inactif.

« La capacité absorbative dans son ensemble paraît
« être plus grande dans le cas d'un sérum syphili-
« tique que dans le cas d'un sérum de n'importe
« quelle maladie bactérienne, et, elle semble être
« plus ou moins grande suivant le stade de la
« maladie.

« Comme les molécules de lipoïde-globuline d'un
« récent cas de syphilis sont plus riches en groupes

« carboxyle que celles d'un cas ancien, il s'en suit
« que n'importe quelle substance absorbée par eux
« tendra à précipiter les molécules.

« La première action de ce sectionnement est
« d'augmenter la surface sur laquelle elles peuvent
« agir : d'où la raison pour laquelle les syphilis
« récentes disparaissent plus rapidement par le
« traitement que les anciennes.

« A mon avis, dans la syphilis et toutes les
« maladies à protozoaires, les molécules de lipoïde-
« globuline semblent être plus grandes et avoir une
« plus grande capacité absorptive que les molécules
« de lipoïde-globuline de sérum de maladies bac-
« tériennes.

« Plus grande est la taille d'une molécule et plus
« grande est sa capacité adsorptive ; plus un médi-
« cament, comme le salvarsan, sera adsorbé faci-
« lement, plus facilement aussi le composé adsorbé
« se précipitera.

« Quand la lipoïde-globuline se précipite, d'abord
« sa surface d'action est agrandie, c'est pourquoi
« l'action catalytique de l'arsenic aura tout son jeu.
« Si le salvarsan s'attachait à une petite molécule,
« le composé adsorbé ne se précipiterait pas, et en
« tout cas, seulement beaucoup plus tard qu'il ne le
« fait dans la syphilis.

« Cela signifierait que l'arsenic aurait peu de
« chance d'agir comme catalyseur.

« Par conséquent, le salvarsan agit seulement
« dans les maladies à protozoaires, à cause de l'état
« physique des molécules de lipoïde-globuline du

« sérum, et il n'agit pas comme agent bactéricide,
 « parce que les molécules de lipoïde-globuline du
 « sérum des maladies bactériennes ne possèdent pas
 « les propriétés physiques requises. Ceci montre de
 « quelle importance doivent être les propriétés
 « organo-tropiques du médicament.

« Le salvarsan s'attache aux molécules de lipoïde-
 « globuline du parasite syphilitique, aux cellules du
 « plasma et au sérum, en vertu de ses groupes
 « ortho-amino et des propriétés physiques particu-
 « lières de la lipoïde-globuline du protozoaire. Il
 « attaque les phases du leucocytozoon syphilidis
 « dans lesquelles l'action est le plus marqué, spécia-
 « lement et directement la phase spirochète, en
 « vertu de ses groupes hydroxyles libres, tandis que
 « son action principale sur les autres phases est
 « indirecte.

« Il est à présumer que l'arsenic est converti en
 « hydroxyde, et dans cette forme il agit en peroxy-
 « dase. L'action d'une peroxydase est de convertir
 « un peroxyde en oxygène actif.

« Si l'oxygène actif est formé de cette manière, il
 « n'est que naturel de supposer qu'un procédé ana-
 « logue existe pour produire de l'hydrogène actif.

« En d'autres termes, l'existence d'un système
 d'oxydases nécessite la présence d'un système de
 réductase.

« Tout ce que nous connaissons en fait de système
 « de réductase est que, in vitro, un extrait de foie en
 « présence d'une aldéhyde changera le bleu de

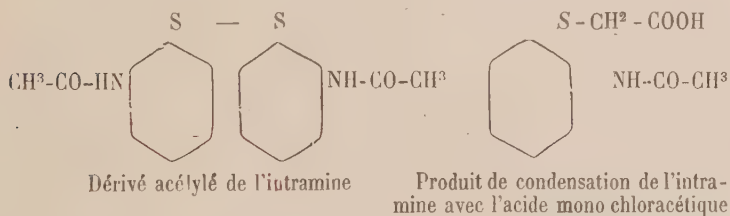
« méthylène en sa leucobase, grâce à l'hydrogène
« libre qui s'est formé.

« Comme résultat d'expériences dont je ne veux
« parler davantage ici, j'ai trouvé que, in vivo,
« c'était probablement une disulfine-protéine, qui
« prenait la place de l'extrait de foie, lequel en pré-
« sence d'un perhydride formerait un mercaptan du
« peroxyde et de l'hydrogène actif.

« Comme un élément métallique est nécessaire
« pour le système oxydase, un élément non métal-
« lique semble nécessaire pour le système de
« réductase, c'est-à-dire du sulfure.

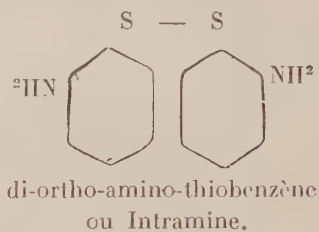
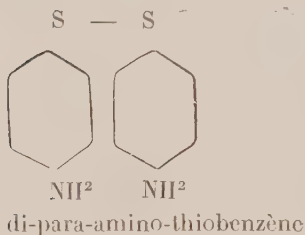
« Il me parut donc que l'action du salvarsan que
« je voyais agir en peroxydase serait énormément
« réhaussée, si l'on pouvait préparer un composé
« sulfuré, spécialement adsorbé.

« Je préparais deux composés basiques et deux
« acides. Le premier composé acide était le dérivé
« acétyle du di-ortho-amino-thiobenzène, et le second
« composé acide était le produit de condensation de
« la base avec de l'acide chloracétique.



« Ces deux produits peuvent être rapidement mis
« de côté car tous deux sont très douloureux dans
« l'injection intra-musculaire et leur action théra-
« peutique pratiquement nulle.

« Les deux composés basiques préparés étaient le
« di-para-amino-thiobenzène et le di-ortho-amino-
« thiobenzène. Comme l'action thérapeutique du
« premier n'était pas aussi bonne que celle du
« second, il fut abandonné.



« Le di-ortho-amino-thiobenzène est nommé intra-
« mine pour la brièveté, et ce nom a été enregistré
« par le « British drog Houses Limited » qui ont
« bien voulu consentir à m'en fournir.

« J'avais cru être le premier à préparer le composé
« sulfuré, mais, j'ai trouvé que B. Hofmann l'avait
« préparé en 1879 et 1887, en oxydant l'ortho-ami-
« no-phényl mercaptan avec Fe²Cl⁶. K. Hofmann,
« fils du précédent, prépara aussi le même corps,
« en 1894, en chauffant de l'aniline avec du soufre.
« Le père et le fils, à cette époque, travaillaient tous
« les deux sur les thio-anilines ; mais, ni l'un ni
« l'autre ne préparèrent la substance dans un but
« thérapeutique.

« La même chose arriva à Ehrlich, puisque le
« composé qui servit à la synthèse du 606 avait été
« isolé par Béchamp en 1863.

« L'intramine est un corps cristallisé jaune pâle,

« insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, l'alcool,
« l'acétone.

« La meilleure forme à lui donner est en émulsion
« dans l'huile d'olive, ce qui convient pour l'admi-
« nistration intra-musculaire.

« Pour l'administration intraveineuse on peut
« préparer un composé d'intramine d'absorption
« avec la lécithine.

« Ehrlich a trouvé que la dose tolérée de salvarsan
« était de 0 gr. 1 par kilo pour le lapin. Donc,
« quand je dis que plusieurs fois cette quantité
« d'intramine peut être injectée chez un lapin pesant
« 85 gram., il est évident que l'intramine est une
« substance absolument non toxique.

« La plus forte dose unique que j'ai donnée à un
« être humain est 12 grammes, sans qu'il se pro-
« duise aucun symptôme fâcheux.

« Trois grammes peuvent impunément être injec-
« tés tous les trois jours.

« En comparant avec le salvarsan, j'ai trouvé que
« dans les périodes primaires et de généralisation,
« le salvarsan était supérieur à l'intramine ; mais,
« que dans les périodes récurrentes, c'était le con-
« traire. Si mes théories sur l'oxydation et la réduc-
« tion sont exactes, ce qui précède n'est que ce qu'il
« faut attendre, puisque dans mes ouvrages précé-
« dents j'ai montré que l'oxydation passait avant
« la réduction dans une syphilis ancienne et que
« c'était le contraire avec une syphilis récente. De
« plus, si cela est exact, il faudrait s'attendre à ce
« que, en employant un agent d'oxydation en pre-

« mier lieu dans une syphilis ancienne, l'action
« d'un agent réducteur administré subséquemment
« devrait en être rehaussée. C'est précisément ce
« qui arrive.

« Si dans une syphilis ancienne un composé métal-
« lique est d'abord injecté, et ensuite l'intramine,
« les symptômes disparaissent bien plus vite que si
« de subséquentes injections du premier médica-
« ment avaient été seules prescrites.

« Pour citer un cas : Un homme vient me voir
« un lundi avec un chancre légèrement ulcéré et
« très induré, sur la couronne. Une injection intra-
« veineuse de galyll (0 gr. 40) fut donnée et une
« injection intra-musculaire d'intramine (2 gr.) fut
« faite trois jours plus tard.

« A ce moment aucune modification ne s'était
« produite dans le mal.

« Le lundi suivant le mal et l'induration avaient
« complètement disparu.

« De sévères syphilides papuleuses, si souvent
« résistantes aux composés arsenicaux, peuvent dis-
« paraître en une semaine, si une ou deux doses de
« galyll sont suivies d'une d'intramine. Dans les
« périodes récurrentes, surtout dans la gomme,
« l'action de l'intramine est si rapide, qu'en général,
« les gommès sont guéries avant qu'une injection
« de composé métallique ait été faite.

« A un malade souffrant de gommès qui entou-
« raient la couronne, affectaient la surface entière
« inférieure du pénis, et s'étendaient jusqu'au
« scrotum, j'ai fait une injection intra-musculaire

« d'intramine (3 gr.). Le samedi suivant toutes
« lésions étaient guéries.

« Quand je me fus rendu compte que les métaux
« agissaient comme agents oxydants et les non-
« métaux comme agents de réduction, j'ai essayé
« d'autres composés métalliques pour voir s'ils
« pourraient prendre la place des produits arse-
« nicaux.

« Comme résultat de plusieurs expériences, j'ai
« trouvé que certains composés colloïdaux de fer et
« d'aluminium, notamment leurs hydroxydes, que
« j'avais convertis en émulsoides avec la glycérine,
« la gélatine ou l'albumine, agissaient assez bien
« dans la syphilis ancienne par l'injection intravei-
« neuse. Ils avaient aussi l'effet d'accroître l'action
« de l'intramine.

« Les composés de fer colloïdal et d'aluminium
« ont un très grand avantage sur les drogues arse-
« nicales, en ce qu'ils ne sont pas toxiques ; mais,
« pour obtenir une action égale ou supérieure à
« celle du salvarsan, il est nécessaire de préparer des
« composés plus fortement absorbés que les
« hydroxydes.

« Je suis heureux de dire que j'ai réussi à pré-
« parer des composés de cette sorte ; mais, le dosage
« et la meilleure méthode d'administration sont
« encore à déterminer.

« J'ai traité plus de 80 cas avec l'intramine, et les
« résultats, pourvu que l'on se conforme aux règles
« suggérées : c'est-à-dire, d'abord le salvarsan, puis
« l'intramine, dans le cas de syphilis ancienne, et

« vice versa dans les syphilis récentes, sont bien
« supérieurs aux meilleurs de ceux obtenus avec le
« salvarsan, quand il apparut.

« Plusieurs cas ont été guéris immédiatement
« avec une injection, qui étaient restés pratique-
« ment non influencés par la préparation arsenicale
« et le traitement subséquent au mercure et aux
« iodures.

« La douleur causée par les injections intra-mus-
« culaires varie chez les divers sujets ; elle est quel-
« quefois très vive, mais disparaît rapidement et
« l'enflure est bientôt résorbée. Le 2^e et le 3^e jour
« après l'injection une élévation de température
« qui, dans les mauvais cas atteint jusqu'à 103° F.,
« se produit quelquefois, mais en dehors de cela je
« n'ai jamais contrôlé de symptômes toxiques.

« Le manque de place m'interdit d'aller plus loin
« dans ce sujet de chimiothérapie, et en outre, ce
« sera le thème principal de mes conférences. Néan-
« moins j'en ai assez dit pour prouver que ma décl-
« ration antérieure est exacte, que l'arsenic n'est
« pas nécessaire. Quand je déclare que l'intramine
« est plus destructive du leucocytozoon syphilidis
« dans les phases où le salvarsan ne le fait pas et
« vice versa, je pense que je suis fondé à dire que
« le dernier anneau de ma chaîne syphilitique con-
« firme l'exactitude de ceux qui ont été forgés au-
« paravant.

« Je désire remercier M. Ernest LANE, qui a eu
« la bienveillance de me donner des facilités pour
« l'étude des sujets dans le London Loch Hôpital ;

« M. G. PATTERSON, pour la grande aide qu'il m'a
« donnée dans la partie chimique ; le D^r H. Pence,
« dans la partie clinique, et les British Drug Houses
« Limited, pour l'aide accordée et l'intérêt qu'elles
« ont pris à mon travail ».

II

Article de J.E.R. Mac DONAGH, F.R.C.S.

in *The British Journal of Dermatology and Syphilis*
N° 354-56, vol. XXX n^{os} 4-6, April-June, 1918, p.
67 à 71.

*Traitement de quelques maladies de peau basé sur
la théorie d'oxydation et de réduction.*

« En médecine, il n'y a pas de branche dans
« laquelle les maladies soient aussi copieusement
« mentionnées et les origines moins connues, que
« celle qui traite des maladies cutanées. Les recher-
« ches bactériologiques et pathologiques ne nous
« ont appris que peu de chose. Dans les Congrès
« nous exposons des cas et la discussion s'étend
« abondamment, soit qu'on étiquette par exemple
« une dermatite généralisée « *Dermatitis exfoliativa*,
« *Pityriasis rubra* » et foule d'autres noms qui ne
« signifient rien, tandis que généralement, on n'en-
« tend jamais de discussion sur l'origine.

« Les Congrès se suivent et jamais nous ne nous

« rapprochons de l'éthiologie, ni d'un traitement
« rationnel de la majorité des cas exposés.

« Je suis certain que le moment viendra où il faut
« donner un nom nouveau à beaucoup de mala-
« dies de peau, et, il y en a beaucoup qui, considé-
« rées maintenant comme maladies distinctes, se-
« ront découvertes comme ayant une même origine,
« ne se différenciant qu'au point de vue clinique,
« suivant le degré de puissance du facteur éthiolo-
« gique.

« A mon avis, on découvrira que certaines mala-
« dies de peau, dont l'éthiologie est inconnue, sont
« dues à des causes chimico-physiques. Quelques
« causes chimico-physiques produiront directement
« une éruption, d'autres indirectement, en rendant
« la peau moins résistante aux organismes qui sont
« normalement des saprophytes à son égard. Par
« exemple, l'arsenic engendrera directement une
« dermatite sèche et indirectement une dermatite
« purulente, car il diminue la résistivité du malade
« contre le staphylocoque. Il y a d'autres poisons
« chimico-physiques, qui rendent le sang trop acide,
« condition qui ne peut pas causer directement de
« dermatite, mais qui peut l'engendrer indirecte-
« ment, en diminuant la résistance du malade
« contre les organismes qui causent l'eczéma
« seborrhœa et seborrhœia. Ce fut l'étude de la der-
« matite arsenicale qui me conduisit à considérer les
« maladies de peau à un autre point de vue.

« La dermatite arsenicale n'est pas une dermatite
« distincte, car elle peut commencer comme une

« urticaire, un érythème multiforme ou une derma-
« tite scarlatiniforme. Lorsqu'elle atteint son déve-
« loppement complet, il n'est plus possible de la
« distinguer d'une dermatite exfoliativa, d'un
« eczéma seborrhæia, d'un pityriasis rubra, etc.

« L'arsenic, quand il produit une dermatite, le fait
« de la façon suivante : il épuise tout le peroxyde
« utilisable qui résulte d'une diminution de la quan-
« tité d'oxygène actif formé. Comme dans le sérum
« il y a équilibre entre l'oxygène actif et l'hydrogène
« actif, il s'en suivra nécessairement que si l'oxygène
« actif est détruit, il y aura un excès d'hydrogène
« actif. Comme il est essentiel que la neutralité du
« sang penche vers l'alcalinité, on verra que cette
« condition n'est pas remplie si l'on accroît la concen-
« tration du ion hydrogène, ou, en d'autres termes,
« si le sang devient trop acide. Quand l'arsenic rend
« le sang trop acide, les cellules endothéliales et les
« parois des vaisseaux sanguins périphériques sont
« endommagées, ce qui produit une dilatation et,
« par suite, une inflammation. Si c'est là une inter-
« prétation exacte, on en peut tirer deux conclu-
« sions :

« 1° La dermatite disparaîtra si l'on rend à nou-
« veau le sang alcalin ; 2° les autres maladies de
« peau ressemblant à la dermatite arsenicale sont
« dues à quelque agent méconnu qui rend le sang
« trop acide.

« Si les autres maladies de peau dont il est ques-
« tion, sont dues à un accroissement de l'acidité du

« sang, elles disparaîtront pareillement si l'on rend
« le sang plus alcalin. Comme l'arsenic détruit tout
« d'abord le peroxyde, le principal but à atteindre
« est de le reconstituer, car sans lui l'oxygène actif
« ne peut se former. Le plus puissant créateur de
« peroxyde est l'intramine, un composé sulfuré.

« L'intramine guérira rapidement une dermatite
« arsenicale et elle produira la disparition temporaire
« de ces maladies de peau qui ressemblent à cette
« dermatite. La raison qui fait que dans le premier
« cas la disparition est permanente, tandis qu'elle
« n'est que temporaire dans le dernier, est due au
« fait que dans le dernier cas on ne supprime pas
« la cause qui produit l'accroissement d'acidité. Ceci
« suggère l'idée que cette cause méconnue est un
« poison dû à quelque erreur de métabolisme probable-
« ment d'origine intestinale.

« Comme l'action de l'intramine est rapide et non
« prolongée, on peut maintenir son bon effet par
« l'administration interne de bicarbonate de soude.
« Comme on le verra plus loin (observation IV),
« l'arsenic produira une stomatite, — fait non géné-
« ralement connu — qui ressemble à la stomatite
« mercurielle.

« L'intramine est également un spécifique de
« l'intoxication mercurielle (1-2). Le soufre produira
« une dermatite qui, elle aussi, peut commencer
« comme un « cheiropompholyx », fait mis en évi-
« dence par les cas d'empoisonnement par gaz-mou-
« tarde (di-chloro-éthyl-sulfine). Par conséquent,

« une dermatite généralisée peut être due à une trop
« grande alcalinité du sang.

« De ce qui vient d'être exposé, on peut s'attendre
« à ce que le mercure, par exemple, fasse du bien à
« une dermatite sulfureuse, ce qui a lieu comme il
« est démontré dans le cas rapporté plus loin (obser-
« vation III). Mes recherches m'ont enseigné que les
« métaux, en général, agissent comme agents d'oxy-
« dation et non comme agents de réduction (3).
« La réduction est le processus par lequel est formé
« le peroxyde, par conséquent la réduction est
« seulement subsidiaire de l'oxydation et lui fraye
« le chemin ; oxydation qui est l'action par laquelle
« la substance protectrice du sérum se débarrasse du
« bactérium ou poison qui attaque son hôte.

« Dans les cas d'inflammation aiguë, l'action oxy-
« dante de la substance protectrice agit dans les
« conditions les meilleures ; mais, avec la durée
« de l'inflammation, l'action oxydante s'épuise, ce
« qui a pour résultat de faire passer l'action réduc-
« trice au premier rang.

« Par conséquent, dans les cas d'inflammation
« chronique on se servira d'abord d'agents chemo-
« thérapeutiques de réduction, puis d'agents chemo-
« thérapeutiques d'oxydation et vice versa dans les
« périodes aiguës. Les cas d'inflammation peuvent
« donc être améliorés par l'emploi convenable de
« préparations oxydantes et réductrices. Dans quel-
« ques cas, certains agents d'oxydation sont meil-
« leurs que d'autres, comme on le verra plus loin.
« Quoique, à la fois l'oxydation et la réduction

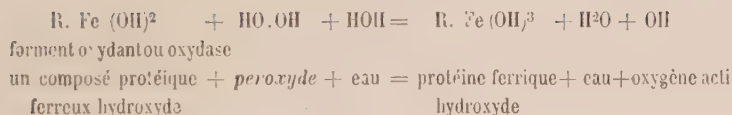
« fassent partie de chaque action accomplie par la
« substance protectrice, elles agissent purement en
« surface et sont réglées par un substratum qui
« renferme l'action spécifique.

« Par conséquent, quoique nous puissions amé-
« liorer pratiquement chaque cas d'inflammation,
« nous ne pouvons les guérir tous, puisque nous n'en
« connaissons pas toujours la cause spécifique.
« L'énigme, qu'il reste toujours à résoudre, n'est pas
« ce que fait le facteur étiologique, chose que
« j'estime être claire maintenant, mais, ce qu'est
« dans chaque cas le facteur étiologique. Donc,
« l'avenir pour les maladies de peau repose dans la
« découverte de la substance chimico-physique qui
« produit telle ou telle dermatite. Lorsque celles-ci
« seront trouvées, nous serons capables de cataloguer
« d'une façon définitive une éruption cutanée, de
« lui donner un nom qui aura une signification,
« comme nous sommes capables de le faire dans le
« cas de l'éruption causée par l'arsenic, à savoir :
« la dermalite arsenicale.

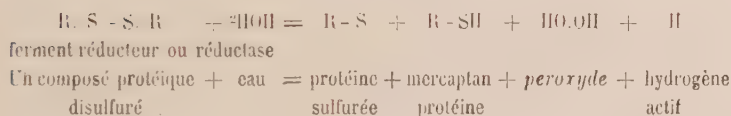
Oxydation et Réduction

Pour rendre plus clair le processus d'oxydation et
« de réduction comme elles se présentent dans le
« corps, j'oppose ci-joint deux formules schéma-
« tiques.

Oxydation



Réduction



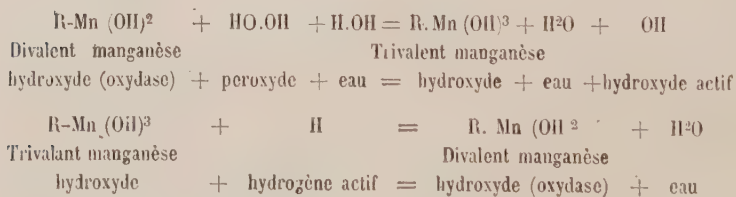
« L'oxydase dans le corps humain est le fer. Quelle
 « explication donner à la présence de fer dans les
 « cellules du corps humain, alors qu'il existe des
 « quantités d'autres métaux ? L'homme est le plus
 « haut vertèbre, les vertébrés se sont développés à
 « partir des invertébrés, et les invertébrés à partir
 « des plantes.

« Le métal qui agit comme l'oxydase chez beau-
 « coup d'invertébrés est le cuivre, et, chez les plan-
 « tes, le manganèse. De même qu'à une période, il
 « n'y avait qu'une seule forme de vie ; de même
 « il est vraisemblable qu'à une période, il n'y avait
 « qu'un seul métal. Si les éléments ont également
 « subi l'évolution, quelques métaux actuellement
 « inconnus doivent être en formation. Le cours de
 « l'évolution de la vie peut s'être déroulé parallè-
 « lement à l'évolution de certains métaux, dans
 « lequel cas, le manganèse était peut-être le métal
 « qui régnait quand la vie de la plante se fit jour ;
 « le cuivre, quand se développèrent les invertébrés ;

« et le fer, quand les vertébrés apparurent sur le globe.

« Comme la vie s'est de plus en plus développée, elle semble être devenue plus vulnérable aux parasites à la fois végétaux et animaux. Les invertébrés sont moins vulnérables et les plantes ne sont pratiquement pas influencées du tout. Pensant que cette différence pourrait être due en partie aux différents métaux qui régissent l'action oxydante, principale action de résistance de la substance, je me suis mis à l'œuvre pour savoir d'abord quelle influence aurait le cuivre puis le manganèse dans les infections « coccogéniques » chez l'homme. Comme la protéine, ou ce qui y correspond, est plus simple chez les invertébrés et les plantes que chez les vertébrés, je pensais qu'il serait plus sage d'employer du cuivre colloïdal et du manganèse colloïdal, au lieu de composés organiques complexes contenant ces métaux.

« L'autre raison, qui me fit employer le manganèse, est qu'il est un des quelques métaux capables d'exister sous la forme de deux hydroxydes aisément réversibles, comme le montrent les formules suivantes :



« Les parasites pour préserver leur oxygène actif

« font preuve sur leur surface d'une puissante action
« réductrice ($\text{HO-OH} + \text{H}$). L'oxygène actif (OH)
« formé par l'oxydase des particules protéiques, neu-
« tralise l'hydrogène actif (H) à la surface des
« parasites parce que leurs charges électriques sont
« opposées. Les parasites privés de leur hydrogène
« actif sont incapables de transformer leur hydro-
« xyde métallique trivalent en forme bivalente, ce
« qui a pour résultat d'empêcher la formation
« d'oxygène actif, parce que seul, l'hydroxyde métal-
« lique bivalent agit catalytiquement comme
« l'oxydase.

« L'injection intra-musculaire d'intramine est
« douloureuse mais ne laisse aucune induration après
« elle. La douleur peut être atténuée par l'appli-
« cation locale de chaleur et en faisant prendre de
« l'aspirine.

« L'intramine est également moins douloureuse
« si on l'a neutralisée au préalable avec de l'hydrate
« de sodium ; en règle générale, une ampoule conte-
« nant 5 cc. exige quatre gouttes d'une solution
« d'hydrate de sodium à 4 %.

« L'intramine est encore moins douloureuse si
« l'émulsion colloïdale est préparée immédiatement
« avant l'emploi. Dans ce but, on peut maintenant
« l'obtenir en deux solutions séparées.

« J'ai donné plus de 500 injections intra-muscu-
« laires de ce mélange, et, pas une seule fois le
« malade ne fut davantage incommodé qu'il l'eut

« été, comme c'est la règle, après une injection
« intra-musculaire de mercure.

« Les deux solutions sont étiquetées intramine I
« et intramine II. Juste avant l'emploi, mélangez
« un volume de la solution N° I avec deux volumes
« de la solution N° II et injectez 1-5 cc.

« L'action de l'intramine est moindre si l'on
« choisit la voie intraveineuse, mais elle a l'avant-
« tage d'être moins douloureuse. Parfois l'émulsion
« devant être neutralisée avant l'emploi, si on la rend
« trop alcaline, elle produit une thrombose veineuse.
« Comme règle, 100 cc. d'intramine exigent 5 cc.
« d'une solution d'hydrate de sodium à 4 %. Si l'on
« choisit la voie intraveineuse il vaut mieux, un
« jour ou deux auparavant, faire une injection
« intraveineuse de 100 cc. d'iode colloïdal, afin
« d'empêcher le groupement mercaptan, qui résulte
« de la rupture de l'intramine, de se combiner avec
« l'oxygène.



« Chaque fois que l'on emploie l'intramine, son
« action peut être accrue par l'iode, du fait que
« l'iode retransforme à nouveau le groupement
« mercaptan en « di-sulfine-protéine » qui est le fer-
« ment réducteur ou réductase. Cette action est
« représentée comme par un diagramme dans la
« seconde des deux équations précédentes.

« L'iode colloïdal et le manganèse colloïdal se
« trouvent sous les noms de collosol-iode et collosol-

« manganèse chez Crookes Collosols, 50, Elgin
« Crescent, London, W. 11.

« On peut se procurer l'intramine aux British Drug
« Houses, Graham street, City Road, London, N° 1.

REFERENCES

- (1) Mc. DONAGH. — *Practitioner*, janvier 1918.
 - (2) Mc. DONAGH. — *Lancet*, 16 juin 1917.
 - (3) Mc. DONAGH. — *Links ma Chain. of Research ou syphi-*
lis (1916). — HARRISON. *And Sons*, 45, Pall Mall, London.
 - (4) Mc. DONAGH. — *Med. Press and Circular*, 5 décembre
1917.
 - (5) Mc. DONAGH. — *Practitioner*, décembre 1916.
 - (6) Mc. DONAGH. — *Practitioner*, juillet 1917.
 - (7) Mc. DONAGH. — *Brit. Journ. Derm. and Syph.*, juillet-
septembre 1917.
 - (8) Mc. DONAGH. — *Practitioner*, May 1918.
-

CHAPITRE II

Examen de la valeur des arguments pharmacodynamiques de M. Mac DONAGH

Les articles, que nous venons de citer, nous semblent assez complets pour donner une idée de la nature des arguments de M. Mac Donagh et pour que l'on puisse se rendre compte de la dose de confiance, que l'on doit leur accorder.

Il nous suffira de souligner ce qu'il y a d'exagéré dans les prétentions de ce chirurgien d'avoir élucidé la constitution chimique du tréponème pallide, qu'il appelle « phase mâle d'un protozuaire, le leucocytozoon syphilidis ».

Le choix, comme bases de raisonnement, de constatations, dont le caractère général n'est pas démontré, de différence de grandeurs entre les molécules colloïdales de la lipoïde-globuline des sérums normaux et syphilitiques et de richesse en groupes carboxyles de ces molécules entre les cas récents et anciens de syphilis, paraît peu légitime.

Nous ne pouvons nous empêcher de considérer comme dépourvues de sens, l'affirmation du rôle catalytique de l'arsenic du salvarsan qui se réduirait à l'accélération d'une réaction spontanée, laquelle eut été plus lente sans elle, et cette autre que le salvarsan agit seulement dans les maladies à protozoaires à cause de l'état physique des molécules de lipoïde-globuline du sérum.

Nous ne pouvons pas davantage suivre M. Mac Donagh dans sa théorie, que l'arsenic du salvarsan n'agit qu'après s'être converti en composés hydroxylés et comme une peroxydase.

Certes, on sait que le salvarsan est un amino-phénol arsénoïque dont les propriétés réductrices intenses ont été établies par maintes preuves et sont universellement reconnues, mais, prétendre que l'activité de ce médicament est la conséquence de propriétés peroxydasiques, qu'il serait intéressant de renforcer, serait se mettre en opposition avec les expériences sur la toxicité de l'arsenic dans les molécules aromatiques, vis à vis des parasites dont font mention les articles que nous citerons plus loin.

Nous estimons prudent d'attendre des confirmations ultérieures, avant d'admettre comme démontré le rôle de ce peroxyde, dont la reconstitution serait pour M. Mac Donagh le but de la thérapeutique de la syphilis et d'autres maladies, et dont la mise en évidence de l'activité pharmacodynamique ne repose que sur les prétentions de ce chirurgien d'avoir démontré que :

Dans une syphilis ancienne l'oxydation passe avant la réduction, tandis que ce serait le contraire dans une syphilis récente.

Dans une dermatite arsenicale, l'arsenic détruit tout d'abord le peroxyde dont le puissant créateur serait l'intramine.

Les métaux agissent comme des agents d'oxydation et les non métaux comme des agents de réduction.

CHAPITRE III

EXPOSÉ et CRITIQUE **des théories pharmacodynamiques, le plus** **généralement admises jusqu'ici sur la** **chémothérapie de la syphilis.**

Nous croyons intéressant d'exposer à côté des théories de Mac Donagh, celles d'Ehrlich d'une part, et celles de M. Fournneau d'autre part, qui s'opposent à elles par la précision des termes et par la citation des expériences.

Extrait de la conférence faite le 8 août 1913
au Congrès international de Médecine de Londres
Par EHRlich

paru dans les *Annales de Dermatologie*
et Syphiligraphie, octobre 1913

« La chimiothérapie existe depuis le début de la
« médecine, car les médicaments employés ont été

« de tout temps, des produits chimiques, mais ce
« n'est que ces derniers temps qu'a pris naissance
« la chimiothérapie expérimentale.

« Tout ce domaine est dominé par un principe
« très simple : si la chimie est basée sur le prin-
« cipe : « *Corpora non agunt nisi liquida* », en
« chimiothérapie le principe directeur est : « *Cor-
« pora non agunt nisi fixata* ». Cela veut dire que
« les substances n'agissent sur les parasites que
« grâce à des affinités spéciales pour ceux-ci. J'ai
« appelé ces substances parasitotropes.

« De plusieurs côtés, cependant, on a admis
« qu'une partie des nouveaux médicaments ne peu-
« vent pas être considérés, à proprement parler,
« comme parasitotropes, puisque, ainsi que le sal-
« varsan et le mercure, ils ne paraissent pas agir
« directement sur le parasite mais indirectement
« par les anticorps spécifiques qu'ils créent dans
« l'organisme malade. Cette opinion se base sur-
« tout sur le fait que certaines substances, telles que
« le néosalvarsan par exemple, mises in vitro en
« contact avec des spirochètes, même si ce contact
« se prolonge pendant des heures, ne paraît pas
« influencer la mobilité de ces derniers. On avait
« conclu de ce fait, remarqué en premier lieu par
« Hata, que le salvarsan, de même que le néosalvar-
« san ne pouvaient pas agir directement sur le
« spirochète.

« Il est facile de démontrer que cette conclusion
« n'est pas justifiée.

« Si l'on place dans deux tubes à essais, comme

« le fait Castellani, des spirochètes de la fièvre
« récurrente dans du sérum qui ne nuit pas à leur
« vitalité, et que l'on ajoute dans l'un des tubes une
« petite quantité de salvarsan ou de néosalvarsan,
« puisqu'on centrifuge ; qu'on lave au sérum et
« qu'on recentrifuge ces spirochètes, on obtiendra
« un culot renfermant des spirochètes qui, sous le
« microscope, ne présenteront aucune différence
« avec les spirochètes recueillis dans le tube témoin,
« ils auront conservé la même mobilité. Mais, si
« l'on injecte ces spirochètes à des souris, on remar-
« quera le fait surprenant que les spirochètes ayant
« subi le contact du salvarsan ne sont plus capables
« d'infecter les souris, tandis que les spirochètes du
« tube témoin reproduisent la maladie caracté-
« ristique. Cela est la démonstration expérimentale
« que le salvarsan et le néosalvarsan sont fixés par
« les spirochètes et que même les plus petites quan-
« tités de salvarsan mises en leur présence, les
« modifient de telle sorte qu'ils ne sont plus capa-
« bles de se reproduire.

« Cet essai si simple démontre l'exactitude du
« principe de la fixation du médicament sur l'agent
« pathogène et détruit la théorie d'anticorps spéci-
« fiques intermédiaires, créés par l'action du
« médicament sur le milieu dans lequel le parasite
« évolue.

« Il était indispensable de pénétrer le mystère de
« cette fixation et nos recherches ont permis d'y
« voir clair. Par un grand détour, je suis arrivé
« à me rendre compte par quel mécanisme cette

« fixation pouvait s'opérer ; ce n'est qu'en étudiant
« les races chinio-résistantes du trypanosome que
« je suis parvenu à m'expliquer ce phénomène.
« Sans difficulté, on parvient, en effet, en faisant
« agir des substances, par exemple de la fuchsine,
« sur des souris expérimentales, à obtenir des
« races de trypanosomes qui sont devenues insen-
« sibles à ces substances, qui sont médicamento-
« résistantes (arzneifest), dans le cas présent « fuch
« sino-résistantes ». Dans cet ordre d'idées, trois
« groupes de substances se sont comportés d'une
« façon analogue :

« 1° Les arsenicaux : l'acide arsénieux, l'acide
« arsénique (atoxyl), l'arseno-phénylglycine, le
« salvarsan et le néosalvarsan ;

« 2° Les couleurs azoïques : le trypanrouge de
« Weinberg essayé par Shiga et moi, et le trypan-
« bleu de Mesnil ;

« 3° Certaines couleurs basiques de la série tri-
« phénylméthane : la fuchsine, le violet de méthyle
« et autres.

« Si on a rendu une race fuchsino-résistante,
« cette race est devenue résistante vis à vis de toutes
« les substances de la même classe : violet de
« méthyle et autres, mais elle conserve la même
« sensibilité vis à vis des substances des deux
« autres groupes. Une race arseno-résistante, n'est
« pas résistante vis à vis des deux autres groupes
« de produits.

« On peut se convaincre ainsi que l'action des
« substances de chaque classe est pour ainsi dire
« spécifique. Cette spécificité permet de conclure
« qu'il s'agit de vraie réaction chimique entre la
« substance chimique et le parasite.

« Des essais dans un tout autre domaine ont jeté
« quelques lueurs sur le genre de réaction qui
« s'opère dans ce cas.

« Il a été démontré que les toxines nuisibles exer-
« çaient leur action fâcheuse sur les cellules, en ce
« sens que les parties spécifiques — chaînes laté-
« rales — des cellules auxquelles j'ai donné le nom
« de « cepteurs » absorbent les toxines. J'hésitais
« à adopter le même mécanisme pour la réaction
« entre cepteurs et produits chimiques, mais les
« remarquables travaux de Langley sur l'action des
« alcaloïdes ont les mêmes scrupules et m'ont per-
« suadé qu'il devait exister des chimio-cepteurs.

« En partant de ce point de vue, on s'explique les
« observations faites avec les races chimio-résis-
« tantes : sous l'influence de la médicamentation-résis-
« tance des chimio-cepteurs, l'affinité purement
« chimique des cepteurs pour des groupes chimi-
« ques spéciaux des substances se trouve diminuée.
« Cette diminution dans l'affinité permet d'expli-
« quer pourquoi, par exemple, les races de trypano-
« somes arseno-résistantes exigent des doses d'ar-
« senicaux bien plus considérables pour être anéan-
« ties, car l'acidité moindre ne peut être vaincue
« que par un excès des arsenicaux.

« Nous arrivons donc à cette conclusion que les

« parasites possèdent des cepteurs spécifiques dif-
« férents, par exemple, des arseno-cepteurs qui
« fixent le reste arsenical, des acetico-cepteurs qui
« fixent le reste de l'acide acétique, des ortho-
« amino-phénol-cepteurs qui fixent le reste ortho-
« amino-phénol du salvarsan et d'autres encore.

« L'étude des cepteurs spécifiques des différents
« parasites est ce que j'appelle la physiologie théra-
« peutique de la cellule des parasites, et je la consi-
« dère comme la base de toute étude chimiothé-
« rapique.

« Les recherches ont permis de constater déjà que
« certains chimio-cepteurs peuvent appartenir à des
« espèces de parasites très différentes et ne sont pas
« l'apanage d'une seule espèce. La connaissance de
« ce fait a une grande portée pratique, parce que
« certains médicaments créés pour saturer les
« cepteurs d'une espèce, exercent leur action toxique
« sur l'élément pathogène d'autres maladies. Plus
« on trouvera de différents chimio-cepteurs, plus
« la chimiothérapie spécifique sera réalisable et
« aisée. Si nous créons des médicaments spécifiques,
« la première condition est qu'ils possèdent un
« groupe spécial qui possède de l'affinité pour un
« des chimio-cepteurs des parasites. C'est une condi-
« tion, sine qua non, de l'action toxique, mais pas
« suffisante, en général, pour le rendre actif. Un
« parasite peut fixer chimiquement une centaine
« de produits et quelques uns seulement sont capa-
« bles d'amener sa destruction.

« Dans la substance thérapeutiquement active, il

« ne suffit pas qu'il y ait un groupe fixateur, un
« haptophore, il faut qu'elle contienne, en outre,
« un groupe toxique, un toxophore.

« Cette conception correspond exactement à celle
« que nous avons depuis longtemps sur les toxines,
« chez lesquelles nous admettons la présence d'un
« groupe haptophore qui amène la fixation sur la
« cellule, et un groupe toxophore qui produit l'ac-
« tion nocive sur la cellule. Dans les médicaments
« synthétiques à composition chimique si complexe,
« on peut admettre que les groupes haptophores et
« toxophores ne sont pas liés entre eux, mais fixés
« en chaînes latérales sur un noyau chimique com-
« mun et nous arrivons ainsi à comparer le médi-
« cament chimiothérapeutique complexe à une
« flèche dont la pointe représente le groupe haptophore qui se fixe sur le chimio-cepteur du parasite, dont la tige est le noyau chimique et le
« venin du groupe toxophore.

« D'après ce schéma, dans le salvarsan, le noyau
« chimique serait le groupe benzénique (la tige de
« la flèche), le reste ortho-amino-phénol, le groupe
« haptophore (la pointe) et l'arsenic trivalent, le
« groupe toxophore (le venin).

« Si nous empoisonnons un spirochète par le salvarsan, il y a fixation d'au moins deux groupes
« chimiques, en premier lieu le reste ortho-amino-
« phénol qui opère la première fixation du noyau
« sur le parasite, puis, secondairement, le reste
« arsénique qui a trouvé ainsi l'occasion de s'ap-
« procher des arseno-cepteurs, de s'y fixer à son tour

« et de produire ainsi l'effet toxique. L'acidité des
« arseno-cepteurs paraît être si faible qu'elle ne
« s'opère que lorsque des conditions exception-
« nellement favorables lui permettent de se mani-
« fester. Les exemples de ce genre se retrouvent éga-
« lement dans la chimie pure, dans la chimie des
« condensations en position ortho. Ainsi donc, c'est
« le groupe haptophore, qui, en se fixant sur les
« chimio-cepteurs spécifiques de la cellule, entraîne
« avec lui l'arsenic trivalent qui, secondairement,
« parvient ainsi à exercer son action.

Les théories d'Ehrlich, en ce qui concerne l'accro-
chage des médicaments sur les cellules, pour si
intéressantes qu'elles soient, ne sont pas admises sans
discussion par tous les pharmacologistes, et M. le
Professeur Morel en particulier, qui leur reproche
d'être une translation à la pharmacodynamie des
théories de la fixation des colorants sur les textiles,
a proposé une autre interprétation de l'action des
médicaments antisyphilitiques que nous emprun-
tons à la thèse d'un de ses élèves **André Duteil** (1)

« A cette théorie, purement chimique, où les cel-
« lules n'ont valeur que de simples réactifs, M. le
« professeur Morel — qui convient du reste qu'une
« autre interprétation, basée sur les phénomènes,
« qu'on tend de plus en plus à réduire à des ré-

(1) **André DUTEIL**. — Contribution à l'étude de l'acide para-
diazophénylarsinique. Thèse de Doctorat en Pharmacie, de
l'Université de Lyon, 11 février 1921.

« prochements physiques, d'absorption au cours de
« la teinture, est également possible — oppose une
« théorie qui s'appuie, au contraire, sur le carac-
« tère fondamental de chacun des actes de la vie
« élémentaire, et sur la constatation qu'après adminis-
« tration des arsenicaux aromatiques, on ne trouve
« dans l'urine que les débris de ces molécules
« complexes. Les cellules vivent par l'effet d'un
« ensemble de réactions chimiques, soit ! Mais ces
« réactions diffèrent profondément de celles que les
« chimistes ont coutume de réaliser dans les labo-
« ratoires, tandis que celles-ci ne s'amorcent et ne
« se poursuivent le plus souvent qu'à renfort d'éner-
« gie, chimique ou calorifique, exigent des tempé-
« ratures ou des pressions souvent fort élevées, ne
« donnent, par conséquent, qu'un rendement insuf-
« fisant, les réactions biologiques se font à la tem-
« pérature de la vie ordinaire des cellules, sans
« nécessiter non plus d'apport d'énergie étrangère,
« avec un rendement extraordinairement favorable.
« La vie des cellules se résoud en une série d'actions
« diastasiques :

« Digestion, assimilation, désassimilation, les trois
« actes essentiels de la vie, toute une suite d'hydro-
« lyses, de condensations, d'oxydations qui ne
« recourent qu'à ce seul moyen, magnifique exemple
« d'unité dans la diversité. Pourquoi faire appel,
« dès lors, à une notion nouvelle, originale autant
« qu'hypothétique, s'écartant de toutes les notions
« admises et prouvées en cette matière pour expli-
« quer l'action sur le parasite des médicaments

« chimiques ? Un tel médicament, d'abord par sa
« nature, ne se sépare en rien des composés en pré-
« sence desquels, normalement se trouve la cellule ;
« les substances organiques, qui sont ses aliments,
« que normalement elle digère et transforme, ne
« sont pas autre chose que des composés chimiques
« aux fonctions les plus diverses : vis à vis des uns,
« elle ne doit pas se conduire autrement que vis à
« vis des autres.

« Quand un composé chimique arrive au contact
« d'une cellule, il est soumis à l'action des diatases
« qu'elle élabore ; si, parmi celles-ci, il en est une
« capable de l'attaquer, sa molécule est disloquée,
« scindée en divers tronçons qui sont les produits
« de cette digestion ; que parmi ces produits il se
« trouve un élément capable d'exercer une action
« nocive sur cette cellule, le composé primitif aura
« une action qui, selon les cas, en fera un médi-
« cament ou un poison.

« Il est bien évident que dans cette attaque des
« diatases, toute la molécule ne se comporte pas de la
« même façon dans son entier : certaines fonctions,
« certains groupes de fonctions constituent des
« points faibles, des endroits de moindre résistance,
« par où la molécule sera plus facilement entamée,
« première fissure qui entraînera la rupture de
« l'édifice : ils correspondent à ce qu'Ehrlich appe-
« lait les groupes haptophores du médicament. Au
« précepte qu'il formulait : « Corpora non agunt
« nisi fixata », doit être ainsi substitué le principe
« suivant : « Corpora non agunt nisi digesta »,

« La condition de l'action étant réalisée, il faut
« évidemment, pour que cette action se produise,
« que parmi les produits de la digestion se trouve
« un élément capable d'atteindre le but poursuivi ;
« dans l'espèce exercer sur la cellule étrangère une
« action nocive : les groupes susceptibles, dans la
« molécule primitive, de leur donner naissance
« correspondront aux groupes toxophores de la
« théorie d'Ehrlich.

« Le médicament parfait, idéal, d'une maladie
« parasitaire devra ainsi être constitué de telle sorte
« qu'il contienne dans sa molécule, d'une part, la
« matière première d'un élément de désintégration
« nocif pour les cellules qu'il atteindra, d'autre
« part, des groupements sensibilisateurs spécifiques
« la rendant attaquable par les diatases élaborées par
« le parasite et par celles-là seulement.

*Relation entre l'action curative des produits
chimiques et leur constitution*

par E. FOURNEAU

Membre de l'Académie de Médecine (1)

« Laveran et Mesnil, Lingard, Bruce, avaient déjà
« reconnu l'heureuse influence de l'arsenic sur la
« marche des maladies à trypanosomes, mais c'est
« un Anglais, M. Thomas, qui paraît avoir employé
« le premier l'arsenic sous la forme atoxyl, en colla-
« boration avec Breuil. Les résultats obtenus par
« Thomas furent si encourageants que, de tous côtés,
« on se mit à essayer le nouveau produit. Dans quel-
« ques cas même, les recherches furent entreprises
« indépendamment de Thomas, c'est-à-dire sans
« qu'on eût connaissance de ses travaux. Tel fut le

(1) *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*. Tome XXVII,
22^e année, N° 11, novembre 1920.

Indication bibliographique.

« cas, par exemple, pour MM. Mesnil et Nicolle qui
« appliquèrent l'atoxyl au traitement des infections
« dues au trypanosome de Surra, au mal de
« Caderas, etc... et qui considèrent l'atoxyl comme
« étant supérieur aux autres arsenicaux connus.

« L'atoxyl a, en fait, réalisé un progrès sérieux sur
« l'acide arsénieux ; non seulement il agit sur les
« trypanosomiasés expérimentales, mais, avec l'arse-
« no-phényl-glycine et l'oarsan, il est le remède le
« plus efficace contre la maladie du sommeil, chose
« bizarre qui a frappé plusieurs expérimentateurs,
« l'atoxyl n'agit presque pas *in vitro*. Levaditi a
« émis l'hypothèse que l'atoxyl formait une combi-
« naison avec les éléments du foie et que c'était cette
« combinaison, le trypanotoxyle, qui était active.
« Pour Ehrlich l'atoxyl est réduit dans l'organisme
« et ce sont les produits de réduction qui sont actifs.
« Pour Breuil et Nierenstein, au contraire, c'est plu-
« tôt après oxydation de la molécule qu'agiraient les
« arsenicaux. Uhlenuth est du même avis ; il a
« montré qu'après injection d'atoxyl on trouvait
« dans l'urine un dérivé de l'acide amino-phénol-
« arsinique.

« Quoi qu'il en soit de ces hypothèses, celle d'Ehr-
« lich s'est montrée très productive: Ehrlich a eu, en
« effet, l'idée de faire préparer dans son laboratoire
« un certain nombre de produits de réduction des
« dérivés arsenicaux et de les comparer, *in vitro*,
« aux dérivés non réduits : les résultats ont été sur-
« prenants. Par exemple, l'acide paraoxyphénylar-
« sinique tue les trypanosomes (Férox) à la dilu-

« tion de 5 %, tandis que le produit de réduction,
« l'oxyde de phényloxyarsine, les détruit en cinq
« minutes à la dilution de 1/1.000.000. Il en est de
« même de l'atoxyl et de son dérivé de réduction.

« Un grand pas paraissait donc avoir été fait dans
« la voie de la chimiothérapie expérimentale. Dans un
« beau travail fait sous la direction d'Ehrlich, Hata,
« a étudié un certain nombre de dérivés arsenicaux ;
« c'est ce travail que nous allons résumer ici, car il
« peut être considéré comme un modèle du genre.
« Le travail d'Hata et d'Ehrlich, suivi par ceux de
« plusieurs expérimentateurs, a fixé un certain nom-
« bre de points qui établissent, dans quelque
« mesure, les relations qu'il y a entre la constitution
« chimique des dérivés arsenicaux et leur action sur
« les micro-organismes. Les recherches d'Hata ont
« porté sur la spirillose des poules, la fièvre récur-
« rente et la syphilis. On peut noter immédiatement
« qu'on ne peut conclure de l'action sur les spiril-
« loses à l'action sur les trypanosomiasés, et que
« certains produits très actifs sur les premières n'ont
« aucune action sur les secondes. Voici, reste, le
« résultat très résumé de ses travaux :

« Voyons d'abord les résultats sur la fièvre récur-
« rente. L'atoxyl a une action très faible et le rapport
« $\frac{C}{T}$ ne dépasse pas 1/2. L'acétylatoxyl n'est pas plus
« actif, mais, comme il est moins toxique le rapport
« s'élève à 1/3.

« L'acide dichlorophénolarsinique a une action

« beaucoup plus nette. La dose toxique étant de
« 1 cm³ d'une solution à 1/75, il suffit de 1 cm³ d'une
« solution à 1 % pour amener la guérison définitive.

« L'acide amino-phénol-arsinique agit à peu près
« de même. Passons maintenant aux dérivés arsé-
« noïques :

« L'arseno-phénylglycine est à peine plus active
« que l'arsacétine. Pour le 606 le rapport $\frac{C}{T}$ n'est pas
« plus élevé qu'avec l'acide amino-oxypényl-arsi-
« nique dont il dérive. L'iodo-arseno-amino-phénol
« est inférieur à l'atoxyl lui-même.

« Nous voyons donc déjà que la théorie d'Ehrlich
« est en défaut. Les arsénoïques dans le cas parti-
« culier de la fièvre récurrente, ne sont pas plus
« actifs que certains acides arsiniques.

« Le véritable motif qui a fait préférer les arsé-
« noïques, c'est, non seulement, qu'ils agissent
« incontestablement mieux sur la syphilis que
« l'atoxyl, mais qu'ils ne semblent pas provoquer
« d'accidents nerveux, tandis que tous les acides
« arsiniques mis en expérience ont donné lieu, chez
« les souris, à des troubles plus ou moins graves,
« dont le plus curieux est certainement leur trans-
« formation en souris danseuses.

« Dans la fièvre récurrente par conséquent, nous
« le répétons, la théorie d'Ehrlich ne s'applique pas.
« Il ne paraît pas en être de même dans la spirillose
« des poules et la syphilis. Nous disons qu'il ne
« paraît pas en être de même, mais en réalité on n'a

« pas systématiquement essayé les acides arséniques
« dans ces maladies. Quoi qu'il en soit, dans la spi-
« rillose des poules, l'arsenobenzol (606) est nette-
« ment supérieur à l'atoxyl et à l'arsacétine, tandis
« que pour ces derniers le rapport $\frac{C}{T}$ ne dépasse pas
« $\frac{1}{3}$, il atteint $\frac{1}{58}$ pour le 606. La toxicité du 606
« est de dix centigrammes par kilo d'animal et la
« dose curative est inférieure à 0 g. 030.

« Voyons maintenant, pour terminer, les essais
« sur la syphilis des lapins. On peut facilement
« créer des chancres syphilitiques chez le lapin ;
« ces chancres sont bourrés de spirochètes et ont une
« évolution lente. Les effets des produits injectés sur
« la cicatrisation des chancres et la disparition des
« spirochètes permet d'apprécier leur valeur.

« Voici les résultats pour les trois produits essayés
« par Hata :

« Pour le 606 le rapport $\frac{C}{T}$ est de $\frac{1}{7}$; la dose
« tolérée étant de 10 centigrammes par kilo ; il suffit
« de 14 milligr. pour amener en quelques jours la
« disparition totale des spirochètes et la cicatrisation
« des chancres syphilitiques. Quand on a eu l'oc-
« casion de voir sur l'animal les effets remarquables
« obtenus avec de si faibles doses, on ne peut être
« surpris de l'enthousiasme d'Ehrlich. L'arséno-
« phényl-glycine est beaucoup moins active que
« le 606.

« Quant à l'oxyde d'amino-phénol-arsine le rap-

« port est de $1/5$; le produit est très toxique et très
« peu maniable.

« Les recherches d'Hata n'ont pas été étendues aux
« trypanosomiasés, les investigations sur ces micro-
« organismes ont été surtout faites à l'Institut
« Pasteur par M. Laveran et M. Mesnil et leurs
« élèves. Les meilleurs produits connus jusqu'ici
« pour le traitement des trypanosomiasés sont
« l'atoxyl qui reste encore de tous les arsenicaux le
« plus employé, dans la maladie du sommeil, en
« particulier ; l'arseno-phénylglycine, et un dérivé
« de l'arseno-phénylglycine découvert par Ochslin ;
« l'oarsan. Enfin, dans ces derniers temps, les labo-
« ratoires de Rockefeller ont préconisé l'amide de
« l'acide phénylglycine-arsinique, sur lequel on
« n'est pas encore tout à fait fixé.



« Si on rassemble tous ces résultats on fait des
« constatations intéressantes. En premier lieu, tan-
« dis que Hata a étudié, sur la spirillose des poules
« et sur la fièvre récurrente, à la fois les dérivés de
« l'arsenic pentavalent et de l'arsenic trivalent, il
« n'a pas comparé les acides aux arsénoïques ni aux
« oxydes d'arsine dans le traitement de la syphilis
« des lapins. Cette lacune est regrettable. En effet,
« des expériences sur la fièvre récurrente et la spiril-
« lose donnent des résultats qui ne sont pas toujours
« d'accord avec les théories d'Ehrlich ; ce savant
« s'appuyant sur des expériences in vitro, a conclu
« que, in vivo, les dérivés de l'arsenic trivalent sont

« beaucoup plus actifs que les dérivés de l'arsenic
« pentavalent, mais, justement les expériences
« d'Hata ne permettent pas de soutenir cette opinion.

« Prenons, par exemple, l'acide dichlorophénol-
« arsinique : cet acide possède, il est vrai, une cer-
« taine action sur le système nerveux des animaux,
« ce qui pourrait en rendre l'emploi dangereux chez
« l'homme, mais on remarque qu'il est beaucoup
« plus actif sur certains parasites que les oxydes
« d'arsine et qu'il est tout aussi actif que le 606. Par
« conséquent, dans ce cas, la réduction de la fonc-
« tion arsinique n'a pas augmenté l'action curative.
« Prenons un autre exemple : l'acide amino-
« phénolarsinique est beaucoup plus actif que
« l'atoxyl dont il provient, il y a donc eu une grande
« augmentation de l'activité par la simple intro-
« duction d'une fonction phénolique dans la molé-
« cule de l'atoxyl, mais cet acide est tout aussi actif
« que l'arsénoïque correspondant (le 606) au moins
« dans les maladies où il a été essayé. Dans le cas du
« 606 et de l'acide dont il provient, l'action a donc
« été nettement renforcée par le passage du dérivé
« aminé au dérivé oxyaminé, mais pas sensiblement,
« par le passage de la fonction acide à la fonction
« arsénoïque. Par conséquent, dans ce cas, on peut
« aussi bien prétendre que l'oxydation de la molé-
« cule a eu un effet tout aussi remarquable que sa
« réduction. Rien ne dit, en outre, que sur la syphilis
« expérimentale des lapins, l'acide oxyaminophényl-
« arsinique, ou tout autre acide, n'aurait pas la
« même influence que le 606. S'il était prouvé que

« l'action sur les nerfs est toujours l'attribut de la
« fonction acide arsénique, on pourrait hésiter à
« employer ses dérivés, quelle que fut leur activité ;
« mais, le nombre d'exemples connus ne nous per-
« met pas d'affirmer que, toutes les fois que la fonc-
« tion acide arsénique sera libre, l'action sur les
« nerfs aura lieu.

« Il serait peut-être plus facile de trouver des
« acides ne déterminant pas d'accidents nerveux aux
« doses thérapeutiques, que des arseno facilement
« injectables sous la peau. Quand on pense aux
« avantages considérables qu'il y aurait à employer
« des acides qui, eux, donnent des sels neutres faci-
« lement injectables sous la peau et inaltérables, on
« ne voit pas pourquoi on délaisserait systématique-
« ment les recherches sur les acides.

« Quelles sont, d'autre part, les autres particula-
« rités qui méritent d'être signalées ? En voici quel-
« ques-unes : L'introduction du chlore dans la
« molécule a une influence tantôt favorable, tantôt
« défavorable, et ne fournit aucune indication.

« L'iode augmente l'action curative de certains
« produits, du moins dans le traitement de la fièvre
« récurrente et de la spirillose des poules, mais il
« augmente aussi la toxicité et le rapport $\frac{C}{T}$ ne
« varie pas beaucoup ; sur les trypanosomes le dérivé
« diiodé du 606 est moins actif que ce dernier.

« L'arseno-phényl-glycine qui agit bien sur les
« trypanosomiasés, au point d'être actuellement le
« meilleur médicament connu dans le traitement de

« ces maladies, n'agit pour ainsi dire pas sur les
« spirilloles et sur la syphilis expérimentale. Le 606,
« au contraire, agit beaucoup moins bien sur les
« trypanosomiasés que l'arseno-phényl-glycine et
« même que l'atoxyl. L'introduction d'une deuxième
« fonction aminée dans l'atoxyl diminue considéra-
« blement la toxicité. L'acide diaminophénylarsi-
« nique est vingt-cinq fois moins toxique que
« l'atoxyl, mais il provoque, comme ce dernier des
« troubles nerveux de longue durée.

« La méthylation de la fonction aminée a une
« influence nettement défavorable (dysthérapeu-
« tique). Dans tous les cas où cette méthylation a
« été pratiquée, la toxicité a été augmentée et l'ac-
« tion curative diminuée.

« La méthylation de la fonction phénolique a le
« même effet. On a fait plusieurs essais sur l'in-
« fluence de la position des fonctions. Nous n'en
« citerons qu'un : l'acide ortho-amino-phénylarsi-
« nique est beaucoup plus toxique que le dérivé para
« ou atoxyl. En résumé il y a beaucoup à faire dans
« la douzaine des médicaments arsenicaux. Certes,
« dans le traitement de la syphilis, en particulier,
« il sera difficile de détrôner le 606 et ses dérivés
« immédiats. Le nombre des cas traités par ces médi-
« caments est considérable. On s'est peu à peu habi-
« tué à les employer malgré les difficultés de leur
« maniement, mais on ne peut pas dire qu'ils réa-
« lisent l'idéal. Il est évident que si on trouvait un
« dérivé pouvant être injecté sous la peau, dont
« l'emploi pourrait être confié, par conséquent, à

« tous les médecins ; si, mieux encore, on pouvait
« trouver des médicaments qui guériraient la syphi-
« lis aussi radicalement que le 606 par la simple
« absorption par la voie stomacale, on aurait réalisé
« un progrès très sérieux.

« Mais il n'y a pas que les maladies de l'homme,
« il y a aussi celles des animaux. Les pertes dues aux
« trypanosomiasés ou aux spirilloses se chiffrent
« annuellement par centaines de millions. Il n'est
« pas douteux, que dans cette voie, un champ très
« vaste et très fructueux soit ouvert aux chercheurs.

Conclusion

de cette étude théorique

Quoi qu'il en soit du mécanisme de l'action des antisyphilitiques arsenicaux aromatiques, une seule chose sur laquelle tous les pharmacologistes sont d'accord, et résiste à toutes les critiques : c'est la conclusion que ces médicaments agissent par le pouvoir toxique pour les tréponèmes d'un groupement arsenical, où ce métalloïde fonctionne comme trivalent. Les hypothèses de Mac Donagh, qui font intervenir la catalyse, des oxydations et des réductions, ne reposent sur rien et cela suffirait à nous les faire écarter, si leur obscurité et leur imprécision ne nous les rendaient déjà fort suspectes.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Pour essayer de vérifier les allégations de Mac Donagh, et pour comparer les propriétés d'une ortho-amino-phényldisulfine authentique avec celles du produit que les British Drug Houses mettent en vente en France, nous avons, au laboratoire de chimie organique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon, sous la direction de M. le Professeur Morel, préparé un échantillon de ce composé aromatique sulfuré.

1° Choix d'une technique de préparation

Les recherches bibliographiques que nous avons effectuées dans le Handbuch der organischen Chemie de Beilstein (3^e édition et supplément) sont venues confirmer les renseignements que donne Mac Donagh dans son article de « The Lancet » sur l'existence d'études de l'ortho-amino-phényldisulfine effectuées par A. W. Hofmann, 1880, et par K. A. Hofmann, 1894. Voici les méthodes de préparation de ce pro-

duit que les deux auteurs ont suivies. Elles se réduisent à deux types principaux.

Préparation de l'ortho-amino-phénylmercaptan

d'après A. W. HOFMANN, Ber. t. I

1^{re} partie, année 1880, page 1230

« La combinaison oxalique de l'acétanilide étant
« obtenue ; la préparation de l'amino-phénylmer-
« captan ne présente pas de difficultés, mais, la
« transformation de l'acétanilide en combinaison
« oxalique n'est pas une opération simple et ne
« donne que de faibles rendements (30 % dans les
« meilleurs cas).

« Bien que le dérivé oxalique soit difficile à pré-
« parer, il reste, à cause du bon marché du point de
« départ de sa fabrication : l'acétanilide, le produit
« le plus désigné pour obtenir de grandes quantités
« d'amino-phénylmercaptan.

*Préparation du dérivé oxalique
de l'amino-phénylmercaptan*

« Hofmann a observé que l'acétanilide réagit sur
« le soufre à haute température et que parmi les
« produits formés, il se fait un corps cristallisé.

« 500 gr. acétanilide obtenus en faisant digérer
« longtemps 100 parties aniline et 65 parties acide
« acétique cristallisé, et distillant pour enlever
« 20 parties d'eau, sont mêlés à 300 gr. de fleur de

« soufre et chauffés à l'ébullition environ 30 heures,
« pendant lesquelles il se fait un dégagement turbulent
« multueux d'hydrogène sulfuré et d'acide carbonique
« et pendant lesquelles il distille de l'acide acétique,
« de l'acétanilide, de l'aniline et un peu
« d'une base éthényle.

« Après 30 heures, le dégagement d'hydrogène sulfuré se ralentit et il se montre des cristaux. La fin de la réaction se signale par une neige de paillettes brillantes qui s'étend dans la cornue.

« Le résidu cristallin faiblement brun qui est dans la cornue et dont le volume a été diminué, comparativement à celui des produits dont on est parti, pèse 500 grammes. Il renferme encore un peu d'acétanilide, d'aniline et d'une base éthényle qui peuvent être enlevés par l'alcool bouillant.

« La poudre gris jaune ainsi obtenue, pesant 470 grammes est, pour purification, chauffée dans un courant d'air à très haute température, qui le sublime. Il se dépose dans l'allonge une cristallisation de longues aiguilles, pesant 175 grammes, qui après, reprises par l'alcool, sont complètement pures. Le rendement en produit pur ne dépasse pas 23 à 25 % de l'acétanilide employé.

« Pendant la sublimation, une quantité importante de matière est décomposée ; il se fait des vapeurs non condensables et il reste dans le ballon un charbon poreux. Il serait donc indiqué de ne pas recourir à la sublimation, mais, les recherches

« faites pour purifier le produit par emploi des dis-
« solvants ont jusqu'ici échoué.

« Dans les préparations suivantes on a obtenu un
« rendement de 30 0/0 de l'acétanilide employé. Le
« produit est en aiguilles cristallines, brillantes,
« fondant environ à 300° sans décomposition ; à peu
« près insoluble dans les dissolvants, un peu soluble
« dans le toluène bouillant d'où il dépose un préci-
« pité cristallin. Ce corps serait un produit de con-
« densation de l'acide oxalique et de l'amino-phényl
« mercaptan.

« Si l'on chauffe ce produit avec de la potasse
« caustique au bain d'huile à 200°, il se décompose
« en fait quantitativement en acide oxalique et ami-
« no-phénylmercaptan.

*Transformation du dérivé oxalique
en amino-phénylmercaptan.*

« La fusion avec la potase (une partie de substan-
« ce et trois de potasse) au bain d'huile à 200° est
« complète en 15 ou 20 minutes et donne des résul-
« tats presque théoriques (90 au lieu de 93 parties
« de dérivé oxalique).

« Pour la préparation du mercaptan, on prend le
« liquide de fusion alcalin, le neutralise par l'acide
« chlorhydrique, il se sépare bientôt du mercaptan
« sous forme d'un liquide brun, qui se rassemble à
« la surface ; on le sépare et distille sans décompo-
« sition sensible. On obtient un liquide incolore,
« bouillant à 234°, qui se prend à froid en aiguilles

« incolores fondant à 26°. L'amino-phénylmercaptan doit être protégé contre l'action de l'air. Il est moins oxydable quand il est pur.

« Avec une dissolution de chlorure de chaux, il ne donne pas de réaction colorée.

*Transformation de l'amino-phénylmercaptan
en disulfine.*

A. W. HOFMANN, page 2359, tome 12, Berichte,
2^e partie, année 1879.

« Lorsqu'on laisse l'amino-phénylmercaptan à l'air, il se sépare des cristaux difficilement solubles d'un chlorhydrate d'une disulfine, si l'on a dissout le produit dans un grand excès d'acide chlorhydrique.

« Les produits d'oxydation énergique ne valent rien pour amener l'oxydation complète.

« La dissolution de l'amino-phénylmercaptan dans l'acide chlorhydrique est additionnée de perchlorure de fer et donne, après quelques minutes, une belle cristallisation de chlorhydrate de disulfine qui se sépare en aiguilles réunies concentriquement.

« Le sel est si difficilement soluble dans l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique, que l'on peut séparer les cristaux des impuretés par lavage rapide à l'eau froide.

« On dissout le sel dans l'eau chaude, on ajoute de l'ammoniaque qui précipite la disulfine sous forme

« d'écailles bien formées, insolubles dans l'eau, que
« l'on fait cristalliser dans l'alcool bouillant, avec
« facilité. Les cristaux fondent à 93°. Ils sont formés
« d'une combinaison bien définie, très stable, beau-
« coup plus caractéristique que le mercaptan qui
« reste longtemps en surfusion et qui est difficile à
« purifier. Sous l'influence des agents de réduction,
« par exemple, l'hydrogène sulfuré, la disulfine se
« transforme rapidement en mercaptan.

Préparation de l'ortho-amino-phényldisulfine



par action directe de l'aniline sur le soufre

Autre méthode de S. K. A. HOFMANN fils, 1894

Ber, tom. 27 (III), page 2808

« 100 grammes d'aniline sont chauffés avec
« 35 grammes de soufre pendant 12 heures de 170 à
« 180°. Après entraînement à la vapeur d'eau, on fait
« digérer à chaud avec 400 cc. acide chlorhydrique
« à 8 p. % et filtre après refroidissement. Les chlo-
« rhydrates dissous sont séchés à 100° puis traités par
« 400 cc. eau bouillante qui extrait la thioaniline
« formée en petite quantité.



« Le résidu donne au sein de l'alcool additionné
« de 5 % acide chlorhydrique pur, le chlorhydrate en
« aiguilles faiblement jaunâtres, ou, par refroidis-
« sement rapide, en croûtes cristallines granuleuses,
« jaune clair.

« On peut aussi, après entraînement à la vapeur
« d'eau, dissoudre directement dans l'alcool, ajouter
« au filtrat $\frac{1}{2}$ volume d'acide chlorhydrique concen-
« tré et concentrer jusqu'à cristallisation, mais on
« doit faire cristalliser plusieurs fois le chlorhydrate.
« 100 grammes d'aniline donnent 45 à 50 grammes
« de chlorhydrate cristallisé, séché à 70°. Le sel
« ainsi obtenu perd par dessiccation dans le vide sur
« l'acide sulfurique, un peu d'acide chlorhydrique.
« Il fut cependant analysé, sa formule est :
« $C^{12}H^{14}N^2S^2Cl^2$.

« La base séparée du chlorhydrate, après plusieurs
« cristallisations, cristallise dans l'alcool à 50 %, en
« plaques fortement rayées, jaune clair, super-
« bement irisées, à 6 pans ; ou, par lente précipi-
« tation, en longues aiguilles. Point de fusion 93°.

Analyse. — (Dosage de N, méthode de Kruger,
« t. 27, p. 609), Δ dans le benzène donnent comme
formule $C^{12}H^{12}N^2S^2$.

« *Réactions.* — La solution dans l'alcool donne
« avec addition d'acide chlorhydrique et un peu
« d'oxyde pur de plomb, une coloration rouge
« intense.

« Le produit se diazote ; on remplace NH^2 par H,
« méthode de Gattermann et on obtient le phényl-
« mercaptan C^6H^5SH . Par passage de H^2S dans la
« solution chlorhydrique chaude de chlorhydrate,
« le soufre se sépare en masses et il se fait de l'amino-
« thio-phénol, qui donne en solution alcoolique avec

« le chlorhydrate de nitroso-diméthylaniline une
« belle coloration violet bleu, et qui se sulfure.

« Il s'est donc fait par chauffage de l'aniline avec
« le soufre, avant la thio-aniline, sûrement de l'or-
« tho-diamino-phényldisulfine d'après l'équation :

$$2\text{C}^6\text{H}^5\text{NH}^2 + 3\text{S} = \text{H}^2\text{N} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{S} - \text{S} - \text{C}^6\text{H}^4\text{NH}^2 + \text{H}^2\text{S}$$

« Si on chauffe celui-ci en solution dans l'aniline
« pendant 1 heure $\frac{1}{2}$ à 170 ou 180°, avec addition
« ménagée d'un peu plus d'une molécule d'oxyde de
« plomb il se fait de la thio-aniline (point de
« fusion 105°).

*Nouveau procédé de fabrication
de la thio-diphénylamine*

K. A. HOFMANN, Berichte, t. 27, 3^e partie

« On chauffe 5 à 6 heures au réfrigérant à reflux
« 150 grammes d'aniline, 100 grammes chlorhydrate
« d'aniline, 45 grammes de soufre, jusqu'à ce que
« le mélange ait une teinte jaune vert.

« L'aniline non employée sera enlevée par addi-
« tion de lessive de soude (il s'en va beaucoup d'am-
« moniaque, le résidu est traité à chaud par l'acide
« chlorhydrique à 3 ou 4 %. Le produit obtenu
« renferme encore d'assez fortes quantités de thio-
« aniline.

2^e Méthode personnelle de préparation

Nous avons mis en œuvre la méthode de préparation de $\text{H}^2\text{N}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{S}-\text{S}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{NH}^2$ par action directe du soufre sur l'aniline, dont le principe a été indiqué par K. A. Hofmann.

Notre technique a différé de celle de cet auteur, en ce que nous sommes partis pour préparer la base libre, du chlorhydrate lui-même, purifié par cristallisation fractionnée que nous avons ensuite décomposé par l'ammoniaque, et dont nous avons purifié la base libre par cristallisation dans l'alcool.

A. — *Préparation du produit réactionnel brut.* — Nous avons chauffé pendant 12 heures consécutives à 170-180° 400 grammes d'aniline et 145 grammes de soufre en fleur placés dans un ballon à fond rond de 1 litre, plongé dans un bain d'huile lourde maintenu lui-même de 175 à 185°. Un thermomètre plongeait dans le bain d'huile et un autre dans le liquide contenu dans le ballon réactionnel, lequel était muni d'un bouchon de liège à deux trous, par l'un desquels passait le thermomètre et par l'autre un tube à dégagement montant dans une chapelle à fort tirage.

Dès que la température intérieure a atteint 172° un dégagement gazeux s'est produit ; on a ralenti le chauffage du bain d'huile pour que ce dégagement formé d' H^2S se maintienne tranquille et régulier ;

mais, au bout de quelques heures, il a fallu chauffer davantage le bain d'huile et élever sa température à 180° puis à 185° pour que la température intérieure s'élevant à 175 puis à 180° le dégagement gazeux se maintienne jusqu'à la fin et que se réalise l'équation



Après 12 heures on a arrêté la chauffe et on a laissé refroidir le liquide jusqu'au voisinage de 100°, en surveillant pour éviter que la masse se solidifie, et en la chauffant dans le ballon réactionnel; dans un bain marie bouillant, on y a fait passer un courant de vapeur d'eau pour éliminer l'excès d'aniline.

On a poursuivi cet entraînement jusqu'à ce qu'il soit absolument complet, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'eau de condensation de ce courant de vapeur d'eau ne donne plus aucune coloration avec l'hypochlorite.

B. — Transformation de la base en chlorhydrate et purification de celui-ci. — La masse résultant de ce traitement est brune et pâteuse. On l'épuise alors à trois reprises avec 400 cc. d'eau bouillante additionnée de 100 cc. d'acide chlorhydrique concentré et on filtre avec un entonnoir à filtration chaude, les liqueurs encore bouillantes. On laisse refroidir et on obtient une cristallisation abondante.

On sépare les cristaux après refroidissement et on leur réunit ceux qu'on obtient après concentration des eaux mères.

Ces cristaux ne sont pas purs, ils comprennent des

mélanges de divers chlorhydrates des amino-phényl-disulfines isomères et des thio-anilines $\text{H}^2\text{N}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{S}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{NH}^2$ isomères, qui ont pu se former.

Pour les purifier, on les reprend humides par 800 cmc. d'eau bouillante additionnée de 100 cc. d'acide chlorhydrique et d'une pincée d'un noir de sang très actif. On filtre la solution à l'ébullition, sur un entonnoir à filtration chaude. Par refroidissement on obtient des cristaux que l'on recueille. On les redissout dans 400 cc. d'eau bouillante additionnés de 50 cc. d'acide chlorhydrique et d'une pincée de noir de sang et l'on filtre encore la solution avec un entonnoir à filtration chaude.

Cette fois, les cristaux obtenus par refroidissement de cette dernière solution, sont parfaitement nets, brillants et d'un jaune pâle.

Ils paraissent homogènes à l'examen microscopique. Ce chlorhydrate pèse 95 grammes après dessiccation à l'air libre.

C. — *Transformation en base libre et cristallisation de celle-ci.* — Le chlorhydrate est alors dissous dans un litre d'eau bouillante et additionné peu à peu d'ammoniaque concentré jusqu'à ce que la réaction du liquide devienne nettement alcaline ; ce qui amène la précipitation d'un liquide huileux brun, qui se prend par refroidissement en une masse d'abord pâteuse qui durcit en quelques heures.

Celle-ci est alors agitée au sein d'un litre d'eau bouillante où elle redevient liquide et se laisse aisé-

ment laver pour se débarrasser de toute trace de chlorhydrate.

Par refroidissement, elle se prend alors en longues lamelles cristallines, irisées, jaune pâle. Celles-ci sont recueillies, puis redissoutes dans 500 cmc. d'alcool à 75 centièmes chauffé à l'ébullition, et par refroidissement, elles recristallisent en magnifiques paillettes irisées, brillantes, nacrées, d'un jaune pâle, que l'on sépare et essore, puis que l'on sèche dans une cloche à vide, au-dessus d'acide sulfurique concentré.

D. — *Caractérisation de la base libre.*



Le poids de cristaux ainsi obtenu est de 47 grammes. Le point de fusion que nous avons déterminé avec un thermomètre de précision étalonné, par le procédé dit « du tube effilé » a été de 92°5.

Le dosage du soufre effectué par le procédé Carius, en chauffant la matière dans un tube scellé avec 1 cmc. 5 d'acide nitrique concentré et pur, à 180° pendant 4 heures et à 280° pendant 6 heures, nous a donné les résultats suivants :

Matière = 0 gr. 159

SO⁴Ba = 0 gr. 296

S = 0 gr. 04055

Soit en centièmes :

— trouvé S = 25.5

Calculé pour C¹²H¹²N²S² = 25.8

Le dosage de l'azote effectué par la méthode de Dumas nous a donné : —

Matière = 0 gr. 2734

V = 27 cm³, 2

p—H = 734 millim.

t = 16°

d = 1.1381

Poids de N = 0 gr. 03093

Soit en centièmes :

trouvé N = 11.3

Calculé pour C¹²H¹²N²S² = 11.29

3° Essai physiologique sur les animaux et contrôle de l'absence de toxicité

Nous avons injecté en dissolution dans l'huile, suivant les indications de Mac Donagh, de l'ortho-amino-phényldisulfine, préparée par nous-même comme il a été dit, et aussi le produit qualifié intramine par les British Drug Houses et nous avons obtenu les résultats suivants :

A. — *Emploi de l'ortho-amino-phényldisulfine préparé par nous.* — Le produit ci-dessus décrit et identifié (p. f. = 92°5) a été employé de la façon suivante :

1 gramme mis en dissolution dans 10 cmc. d'huile stérilisée tiédie à 36° ont été injectés avec une seringue en verre, réchauffée pour éviter que

l'aiguille ne se bouche par cristallisation amenée par le refroidissement, à un lapin de 2 kilos 930, dans les muscles de la cuisse, ce qui représente, avec les pertes inévitables au cours de l'injection, un poids de 0 gr. 30 environ par kilog.

L'animal n'a présenté aucun symptôme fâcheux. Soumis à une nourriture normale, il a un peu maigri pendant les premiers jours consécutifs à l'injection ; son poids après 10 jours était passé à 2 kil. 790 ; mais pendant les 10 jours suivants, l'animal avait réengraissé et son poids était passé à 3 kil. 080.

Une injection dans les muscles de la cuisse de 1 gramme d'ortho-amino-phényldisulfine (p.f. 92°5) a été faite à un deuxième lapin. On a opéré en dissolvant le produit dans 10 cmc. d'huile stérilisée chauffée à 45° et on a injecté cette solution à cette température maintenue, pour éviter toute tendance à la cristallisation du produit. Mais, pratiquée à cette température, et dans les muscles de la cuisse, cette injection s'est montrée très douloureuse. L'animal s'est débattu et a poussé des cris plaintifs qui se sont prolongés pendant plusieurs heures. Malgré cela, l'animal s'est maintenu en bonne santé.

Il pesait avant l'injection.....	2 kil. 475
» 10 jours après l'injection	2 kil. 340
» 20 jours après l'injection	2 kil. 480

Au premier des deux lapins on a ensuite injecté dans les muscles de la cuisse, 20 jours après la première injection, 1 gram. d'ortho-amino-phényl-

disulfine (p.f. 92°5) dissous dans 10 cc. d'huile stérilisée, chauffée à 36° et maintenue à cette température.

Au deuxième lapin, 20 jours après la première injection, on a injecté dans les muscles de la cuisse 1 gramme d'ortho-amino-phényldisulfine (p.f. 92°5) dans 3 cmc. d'alcool à 80 centièmes tiédi à 30°.

Les deux animaux ont supporté, sans présenter aucun symptôme fâcheux, cette deuxième injection, et, 15 jours après, ils étaient l'un et l'autre parfaitement vivants et n'avaient pas changé de poids.

B. — *Emploi de l'intramine*, nom donné à un produit qualifié de di-ortho-amino-thio-benzène, par les « laboratoires pharmacologiques interalliés ».

2/4 Calthorpe Street, London, W.C. 1).

Dépôt général pour la France, Piot et Lemoine, 117, rue Vieille-du-Temple, Paris.

Nous avons injecté à un lapin de 3 kil. 240 une dose entière, prévue pour un homme, des produits renfermés dans deux ampoules de verre scellées, en suivant les indications données sur l'emballage.

« Mode de préparation : Verser le contenu de la petite ampoule dans la grande au moment même de l'injection ; l'émulsion colloïdale résultant de ce mélange contient 1 % d'intramine ; injecter suivant la technique des injections intra-musculaires ».

A notre animal nous avons injecté dans la cuisse 2 cc. du mélange des 4 cmc. de la grande ampoule, avec les 2 cmc. de la petite ampoule, soit 1/3 de ce

mélange (dose conseillée pour un adulte) ; il a parfaitement bien supporté cette injection ; son poids n'a guère changé, 15 jours après il était encore 3 kil. 230, et aucun moment il n'a présenté de troubles appréciables.

Ce qui prouve que ce produit a au moins le mérite de n'être pas toxique.

4° Préparation des ampoules destinées à l'injection intra-musculaire de l'ortho-amino-phényldisulfine préparée par nous.

Suivant d'une part les indications du prospectus accompagnant la boîte d'intramine pour injections intra-musculaires, envoyée par les laboratoires interalliés, pour le mode d'administration de l'intramine qui fixe à 1 % la dose de ce produit dans le liquide à injecter, et, ayant examiné nous-même le contenu d'ampoules pour injections musculaires d'intramine, délivrées par les mêmes laboratoires pharmacologiques interalliés, ampoules renfermant : la grande 4 cmc. d'eau ; la petite 2 cmc. d'alcool contenant 0 gr. 06 d'un produit qui est sensé être le di-ortho-amino-thiobenzène, nous avons préparé nos ampoules de la façon suivante :

Pour injection intra-musculaire 2 ampoules : une grande renfermant 4 cmc d'eau bouillie stérilisée ; l'autre plus petite renfermant 2 cmc. d'alcool dans lequel on a dissout 0 gr. 06 d'ortho-amino-phényldisulfine préparé par nous.

5^o Essais de la valeur anti-syphilitique

effectués sur des malades, par MM. les Docteurs :

FAVRE, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
de Lyon, Médecin des Hôpitaux

et GATÉ, Chef de Clinique dermatologique à la Faculté
de Médecine de Lyon.

Ayant ainsi contrôlé par des essais de laboratoire sur des animaux le peu de toxicité de l'ortho-amino-phényl-disulfine préparé par nous, et du produit désigné par les « Laboratoires pharmacologiques interalliés » sous le nom d'intramine, nous n'avons pas hésité à remettre l'un et l'autre de ces produits à MM. les Docteurs Favre et Gaté, en les priant d'en essayer l'efficacité sur les syphilitiques de la clinique vénéréologique de la Faculté de Médecine de Lyon.

Voici le résumé des observations, qu'ils ont bien voulu nous remettre.

Les deux observations qui ont donné lieu à l'expérimentation de la valeur thérapeutique anti-syphilitique de l'intramine, se rapportent à deux malades atteints d'accidents secondaires cutanés et non guéris, en pleine évolution ; accidents qui cèdent d'habitude très rapidement à la médication novarsénobenzolique. Dans ces deux cas l'intramine paraît avoir eu une action résolutive insignifiante, pour ne pas dire nulle sur les lésions. Evidemment dans l'observation II on note une assez rapide disparition

de la roséole ; mais on connaît le caractère de fugacité que la roséole secondaire présente fréquemment. Par contre la roséole notée dans l'observation I qui répondait au type dermatologique de la roséole secundo-tertiaire à grands éléments, qui était donc d'un âge plus ancien, partant, moins facilement et moins spontanément résolutive, n'a nullement cédé à l'intramine. De même, les accidents muqueux ou cutanéomuqueux n'ont nullement été influencés par le médicament. Donc, action thérapeutique plus que discutable. De toutes manières, nous n'avons pas cru devoir, dans les deux cas, prolonger plus longtemps l'expérience et nous avons soumis nos malades au traitement novarsénobenzolique qui les a tous deux améliorés très rapidement.

En ce qui concerne les réactions générales dues à l'intramine, nous notons, soit le jour même, soit le lendemain de l'injection, des ascensions thermiques à 38° environ, d'ailleurs irrégulières.

Par contre, dans les deux cas, une réaction locale marquée par de l'empâtement diffus de la fesse dans le voisinage du siège de l'injection, par de la rougeur de la peau et par des douleurs extrêmement vives. Ces phénomènes réactionnels ont cédé spontanément aux pansements humides et à l'immobilisation, mais, ils ne sont pas allés sans incommoder sérieusement les malades et les ont, par force, immobilisés.

Le 10 sept. 1919 : Température, matin 37°4 ; soir 37°5.

La gorge est toujours douloureuse. La roséole persiste toujours, ainsi que les autres lésions, et on met le malade au néo, qui le blanchit rapidement.

OBSERVATION II

A... Edmond.

Actuellement roséole ; plaques muqueuses amygdaliennes.

Le 4 juill. 1919 : Injection musculaire d'ortho-amino-phényl-
nyldisulfine.

Le 4 juill. 1919 : Température, le soir 38°3.

Très vives douleurs sur la fesse et la cuisse. Pas de céphalée, ni de nausées. Le malade n'a pas dormi.

Le 7 juill. 1919 : La roséole a pâli. Les plaques muqueuses des amygdales sont en voie de cicatrisation, mais sont encore très visibles. Le chancre est en voie de guérison, mais il l'était déjà avant le traitement.

Demi-ampoule d'ortho-amino-phényldisulfine, température $36^{\circ}7$.

Le 13 juill. 1919 : Chancre guéri. Roséole disparue. Plaques muqueuses de la gorge persistantes.

Une ampoule d'ortho-amino-phényldisulfine:

Le 13 juillet 1919 : Température matin 37°3

Le 14 juillet 1919 : $\angle$ matin $37^{\circ}4$
soir $38^{\circ}2$

soir 38°2

Le 15 juillet 1919 : < matin 37°4
soir 37°6

soir 37°6

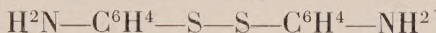
Le 16 juillet 1919 : $\angle$ matin $37^{\circ}4$
soir $36^{\circ}9$

soir 36°g

Pas de modifications le 28, en ce qui concerne les plaques muqueuses. On met le malade au néo.

CONCLUSIONS

1° Nous avons réussi à préparer avec de bons rendements et dans un grand état de pureté l'ortho-amino-phényl-disulfine.



en utilisant les indications données par K. A. Hoffmann (Berichte, to, XXVII, p. 2808) c'est-à-dire par action directe du soufre sur l'aniline à 180°, mais, en insistant sur la purification du chlorhydrate obtenu avant la mise en liberté de celle-ci ;

2° Le produit obtenu par nous fondant à 92°5, s'est montré, administré en solution dans l'huile tiède, en injection intra-musculaire à des lapins, fort peu toxique ; pas plus d'ailleurs que le produit spécialisé sous le nom d'intramine, nom sous lequel est désigné l'ortho-amino-phényl-disulfine ou di-ortho-amino-thio-benzène ;

3° Pour préconiser l'emploi de ce produit comme adjuvant des antisyphilitiques arsenicaux aromatiques, on a avancé des arguments pharmacodyna-

miques parus dans les journaux médicaux anglais et dans diverses réclames distribuées en France.

Pour permettre une appréciation facile de la valeur de ces arguments, nous avons, après avoir signalé leur caractère hypothétique, rapproché de leur exposé celui des idées les plus généralement admises concernant le mode d'action des antisypilitiques arsenicaux ;

4° Des essais effectués avec l'ortho-amino-phényl-disulfine préparée par nous sur deux malades de la clinique dermatologique et syphiligraphique de la Faculté de Médecine de Lyon par M. le Professeur agrégé Favre, médecin des Hôpitaux, et par M. le Docteur Gaté, chef de clinique dermatologique, n'ont décelé aucune action antisypilitique nette dans ce produit.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

D^r ALBERT MOREL.

Vu :

LE DOYEN,

Jean LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 30 Juin 1921.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

JOUBIN.
